(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 550 324**

(51) Int. CI.:

C07D 213/81	(2006.01)	***C07D 257/04***	(2006.01)
C07D 231/14	(2006.01)	***C07D 261/18***	(2006.01)
C07D 233/26	(2006.01)	***C07D 261/20***	(2006.01)
C07D 233/90	(2006.01)	***C07D 263/34***	(2006.01)
C07D 237/24	(2006.01)	***C07D 271/06***	(2006.01)
C07D 239/34	(2006.01)		
C07D 241/24	(2006.01)		
C07D 249/04	(2006.01)		
C07D 249/10	(2006.01)		
C07D 249/18	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2011 E 11808444 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2651896**

(54) Título: **Inhibidores de neprilisina**

(30) Prioridad:

15.12.2010 US 423180 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GENDRON, ROLAND;
FLEURY, MELISSA y
HUGHES, ADAM D.

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de neprilisina

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad de inhibición de neprilisina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, procesos y compuestos intermedios para preparar tales compuestos y encuentra utilidad en métodos para uso de tales compuestos para tratar enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, y enfermedad renal.

Estado de la técnica

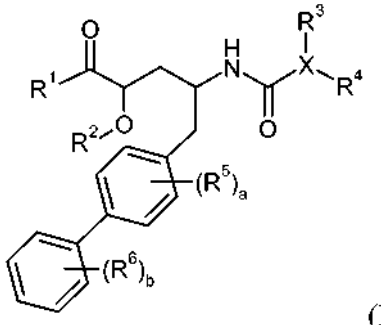
La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una Zn^{2+} metalopeptidasa unida a la membrana endotelial encontrada en muchos órganos y tejidos, que incluyen el cerebro, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón, y la vasculatura periférica. La NEP degrada e inactiva un número de péptidos endógenos, tales como encefalinas, bradiquinina en circulación, péptidos de angiotensina, y péptidos natriuréticos, los últimos de los cuales tienen varios efectos que incluyen, por ejemplo, vasodilatación y natriuresis/diuresis, así como inhibición de hipertrofia cardiaca y fibrosis ventricular. Por lo tanto, la NEP desempeña un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea y en la salud cardiovascular.

Algunos inhibidores de NEP, tales como tiorfano, candoxatrilo, y candoxatrilat, se han estudiado como agentes terapéuticos potenciales. El documento de patente WO 2010/136474, documento de patente WO 2010/136493 y J. Med. Chem, 38 (1995) pp. 1689-1700 todos desvelan inhibidores de NEP. También se conocen compuestos que inhiben tanto NEP como enzima convertidora de angiotensina-I (ACE), e incluyen omapatrilat, gempatrilat, y sampatrilat. Mencionados como inhibidores de vasopeptidasa, esta última clase de compuestos se describe en Robl *et al.* (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9 (12): 1665-1677.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha encontrado que poseen actividad de inhibición enzimática de neprilisina (NEP). Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones tales como hipertensión e insuficiencia cardiaca.

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

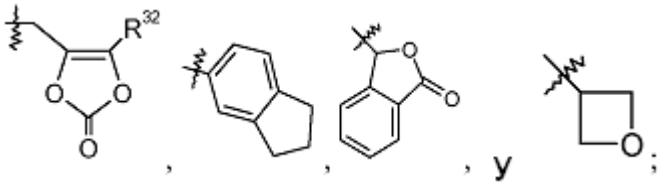


(I)

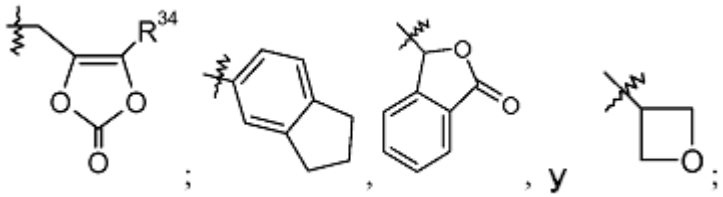
en la que:

R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$;
R^2 es H o $-P(O)(OH)_2$ o R^2 se toma junto con R^7 para formar $-CR^{18}R^{19}-$ o se toma junto con R^8 para formar -C(O)-
X es un -heteroarilo C_{1-9};
R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; y R^3, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;

R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; -$OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; -$OCH_2OC(O)CH_3$; -$CH_2OP(O)(OH)_2$; -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; -$CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -$COOR^{35}$, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3; y R^4, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o nitrógeno;
o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-;
a es 0 o 1; R^5 se selecciona entre halo, -CH_3, -CF_3, y -CN;
b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R^6 se selecciona independientemente entre halo, -OH, -CH_3, -OCH_3, y -CF_3;
R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{1-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



R^{10} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{1-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, -$NR^{12}R^{13}$, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NH_2, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, y -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo; o R^{12} y R^{13} se toman en conjunto como -$(CH_2)_{3-6}$-, -C(O)-$(CH_2)_3$- o -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-; R^{31} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo, y -$NR^{12}R^{13}$; y R^{32} es -alquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10};
R^8 se selecciona entre H, -OH, -$OC(O)R^{14}$, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, y -$OC(S)NR^{15}R^{16}$; R^{14} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, -arilo C_{6-10}, -OCH_2-arilo C_{6-10}, -CH_{20}-arilo C_{6-10}, y -$NR^{15}R^{16}$; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4};
R^9 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, y -C(O)-R^{17}; y R^{17} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -arilo C_{6-10}, y -heteroarilo C_{1-9};
R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y -O-cicloalquilo C_{3-7}, o R^{18} y R^{19} se toman en conjunto para formar =O;
R^{20} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6};
R^{21} y R^{35} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



R^{25} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, -$NR^{27}R^{28}$, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NH_2, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, y -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo; o R^{27} y R^{28} se toman en conjunto como -$(CH_2)_{3-6}$-, -C(O)-$(CH_2)_3$- o -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-; R^{33} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo, y -$NR^{27}R^{28}$; y R^{34} es -alquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10};
R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -CH_2COOH, -$(CH_2)_2OH$; -$(CH_2)_2OCH_3$, -$(CH_2)_2SO_2NH_2$, -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{1-7}, y -$(CH_2)_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH, o -$CONH_2$; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH_3; y -heteroarilo C_{1-9}; y
R^{36} se selecciona entre H, -$CH(CH_3)_2$, fenilo, y bencilo;
en la que cada grupo alquilo en R^1, R^3, y R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y;
y en la que el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6} o ciclopropilo;

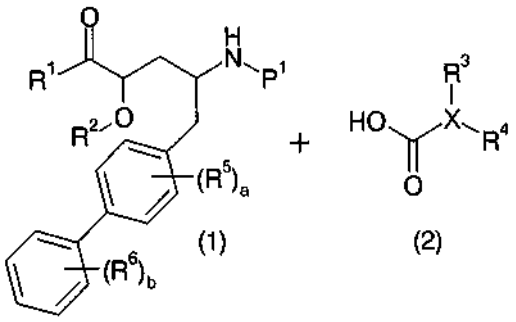
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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. Por consiguiente, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención como el primer agente terapéutico, uno o más agentes terapéuticos secundarios, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, Que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede formular en conjunto o por separado del agente o agentes adicionales. Cuando se formula por separado, se puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable con el agente o agentes adicionales. Por lo tanto, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, combinación que comprende: 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. En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo en el que la primera y segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición enzimática de NEP, y por lo tanto se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición de la enzima NEP o mediante el aumento de los niveles de sus sustratos peptídicos. Por lo tanto, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento de pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición de la enzima NEP, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Además, otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para inhibir una enzima NEP en un mamífero que comprende administrar al mamífero, una cantidad que inhibe la enzima NEP de un compuesto de la invención.

Dado que los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de NEP, también son útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para usar un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, método que comprende la realización de un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. Por lo tanto, otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para evaluar compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor del ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor del ensayo; en el que la etapa (a) se realiza antes, después o de forma simultánea con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor del ensayo de la etapa (a) con el segundo valor del ensayo de la etapa (b). Algunos ensayos biológicos a modo de ejemplo incluyen un ensayo de la inhibición enzimática de NEP. Además como otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para estudiar un sistema o muestra biológicos que comprende una enzima NEP, método que comprende: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológicos con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o muestra biológicos.

Además, otro aspecto de la invención se refiere a procesos y compuestos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de fórmula I, que comprende la etapa de acoplamiento de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



para producir un compuesto de fórmula I; en la que P^1 es H o grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo; y en el que el proceso comprende adicionalmente la desprotección del compuesto de fórmula 1 cuando P^1 es un grupo protector de amino; y en la que R^1-R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar 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 aceptables. En otros aspectos, la invención se refiere a productos preparados mediante cualquiera de los procesos que se describen en el presente documento, así como nuevos compuestos intermedios usados en tales procesos. En un aspecto de la invención los nuevos compuestos intermedios tienen las fórmulas 1, 6, 7, 8, o 9, o una sal de los mismos, como se define en el presente documento.

Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal. Otros aspectos y realizaciones de la invención se desvelan en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Además, como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", y "el" incluyen las formas correspondientes en plural a menos que el contexto de su uso lo indiquen claramente de otro modo. Las expresiones "que comprende", "que incluye", y "que tiene" pretenden ser inclusivas y hacen referencia a que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Se debe entender que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en el presente documento se pueden modificar en todos los casos con el término "aproximadamente", a menos que se indique de otro modo. Por consiguiente, los números que se establecen en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener con la presente invención. Al menos, y no como un intento para limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número se debería interpretar al menos a la vista de los dígitos significativos indicados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otro modo, tales grupos alquilo por lo general contienen de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C_{1-4}, -alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{2-5}, -alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-8}, y -alquilo C_{1-10}. Algunos 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*-decil y similares.

Cuando un número específico de átomos de carbono está destinado a una expresión en particular usada en el presente documento, el número de átomos de carbono se muestra después del término como subíndice. Por ejemplo, el término "-alquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "-cicloalquilo C_{3-7}" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, en los que los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otro modo, tales grupos alquileno por lo general contienen de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquileno C_{0-1}-, -alquileno C_{0-6}-, -alquileno C_{1-3}- y -alquileno C_{1-6}-. Algunos grupos alquileno 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 entiende que cuando el término alquileno incluye cero carbonos tal como -alquileno C_{0-1}-, tales términos pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir, el grupo alquileno no está presente excepto para un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquileno.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un solo anillo (es decir, fenilo) o uno o más anillos condensados. Algunos sistemas de anillos condensados incluyen los que están totalmente insaturados (por ejemplo, naftaleno) así como los que están parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se defina de otro modo, tales grupos arilo por lo general contienen de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C_{6-10}. Algunos grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otro modo, tales grupos cicloalquilo por lo general contienen de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C_{3-5}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloalquilo C_{3-7}. Algunos grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

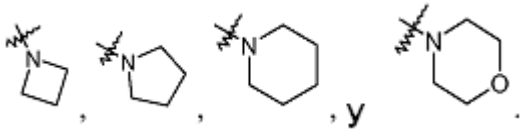
El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterociclo" pretende incluir heterociclos insaturados (aromáticos) monovalentes que tienen un solo anillo o dos anillos condensados así como grupos monovalentes saturados y parcialmente insaturados que tienen un solo

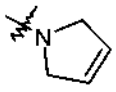
anillo o múltiples anillos condensados. El anillo de heterociclo puede contener de 3 a 15 átomos en el anillo en total, de los cuales de 1 a 14 son átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Por lo general, sin embargo, el anillo de heterociclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo en total, de los cuales de 1 a 9 son átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo. El punto de unión está en cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno disponible. Algunos heterociclos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, -heterociclo C_{1-7}, -heterociclo C_{3-5}, -heterociclo C_{2-6}, -heterociclo C_{3-12}, -heterociclo C_{5-9}, -heterociclo C_{1-9}, -heterociclo C_{1-11}, y -heterociclo C_{1-14}.

Los heterociclos insaturados monovalentes también se denominan normalmente grupos "heteroarilo". A menos que se defina de otro modo, los grupos heteroarilo por lo general contienen de 5 a 10 átomos en el anillo en total, de los cuales de 1 a 9 are átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 4 are heteroátomos en el anillo, e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C_{1-9} y -heteroarilo C_{5-9}. Algunos grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirrol (por ejemplo, 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (por ejemplo, 2-imidazolilo), furano (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (por ejemplo, 2-tienilo), triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (por ejemplo, 2-oxazolilo), isoxazol (por ejemplo, 3-isoxazolilo), tiazol (por ejemplo, 2-tiazolilo y 4-tiazolilo), e isotiazol (por ejemplo, 3-isotiazolilo), piridina (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (por ejemplo, 3-piridazinilo), pirimidina (por ejemplo, 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), indolilo (por ejemplo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (por ejemplo, benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (por ejemplo, benzo*[b]*tien-2-ilo y benzo*[b]*tien-5-ilo), bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (por ejemplo, 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares.

Los heterociclos saturados monovalentes por lo general contienen de 3 a 10 átomos en el anillo en total, de los cuales de 2 a 9 are átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C_{3-5}. Algunos heterociclos saturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y similares. En algunos casos, se puede describir que los restos se toman en conjunto para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Tales grupos incluyen:



Los heterociclos parcialmente insaturados monovalentes por lo general contienen de 3 a 10 átomos en el anillo en total, de los cuales de 2 a 11 are átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 3 son heteroátomos en el anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C_{3-5} y -heterociclo C_{2-12}. Algunos heterociclos parcialmente insaturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirano, benzopirano, benzodioxol (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, dihidroimidazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidropiridazina, hexahidropirroloquinoxalina, y dihidrooxadiazabenzo[e]azuleno. En algunos casos, se puede describir que los restos se toman en conjunto para formar un -heterociclo C_{3-5} parcialmente insaturado. Tales grupos incluyen:



La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere aquí el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o se puede sustituir una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces, o de 1 a 8 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de halo, puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halo; y un grupo alquilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de flúor puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de flúor. De forma análoga, un grupo que está "opcionalmente sustituido" con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6}, puede estar sin sustituir, o puede contener uno o dos grupos -alquilo C_{1-6}.

Como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa del mismo modo en el que se usa normalmente el término "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que todas las formas estereoisoméricas y tautoméricas están incluidas, a menos que se indique de otro modo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente aceptable o de otro modo inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable "

se refiere a un material que se puede incorporar en una composición y se administra a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables ni interacción de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Por lo general, tales materiales farmacéuticamente aceptables han satisfecho los patrones necesarios de ensayo toxicológico y de preparación, e incluyen los materiales que la U.S. Food and Drug Administration como ingredientes inactivos adecuados.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para administración un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad para mamíferos aceptables para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se entiende que no es necesario que las sales incluidas en la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermedios que no están destinadas a la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden tener su origen en bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables y en 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, se pueden formar zwitteriones y están incluidos dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Algunas sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, y cinc, y similares. Algunas sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen 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 de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Algunas sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Algunas sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos de hidroxilo alifáticos (por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico, y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico, y trifenilacético), ácidos de hidroxilo aromáticos (por ejemplo, ácidos *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucurónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácido sulfónico (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), ácido xinafoico, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" pretende hace referencia a un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el organismo en condiciones fisiológicas, por ejemplo, mediante procesos metabólicos normales. Tales compuestos pueden no poseer actividad farmacológica a NEP, pero se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral y a partir de ese momento metabolizar en el organismo para formar compuestos que son farmacológicamente activos a NEP. Algunos profármacos a modo de ejemplo incluyen ésteres tales como ésteres de alquilo C_{1-6} y ésteres de aril-alquilo C_{1-6}. En una realización, el compuesto activo tiene un carboxilo libre y el profármaco es un derivado de éster del mismo, es decir, el profármaco es un éster tal como $-C(O)OCH_2CH_3$. Tales profármacos de éster a continuación se convierten mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas para ser el compuesto de carboxilo libre. El término también pretende incluir ciertos derivados de compuestos protegidos de fórmula I que se pueden preparar antes de una etapa de desprotección final. Por lo tanto, todos los derivados y Profármacos protegidos de compuestos de fórmula I están incluidos dentro del alcance de la invención.

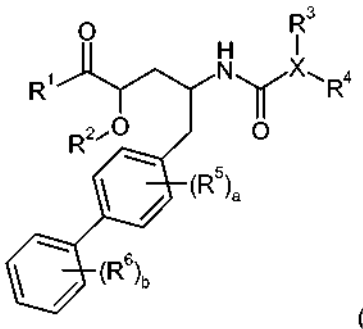
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere una cantidad suficiente para realizar el tratamiento cuando se administra a un paciente con necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la hipertensión es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar, o prevenir los síntomas de la hipertensión, o para tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad de fármaco necesaria para reducir la presión sanguínea o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otro lado, la expresión "cantidad eficaz" se refiere una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende una enzima NEP, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la enzima.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere a tratar o tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) evitar que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, evitar la reaparición de la enfermedad o afección médica o tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o afección médica; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección

médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratar la hipertensión" incluiría evitar que se produzca la hipertensión, mejorar la hipertensión, suprimir la hipertensión, y aliviar los síntomas de la hipertensión (por ejemplo, reducir la presión sanguínea). El término "paciente" pretende incluir los mamíferos, tales como seres humanos, que tienen necesidad de tratamiento o prevención de la enfermedad o que en la actualidad se están tratando para prevención de la enfermedad o tratamiento de una enfermedad o afección médica específicos, así como sujetos de ensayo en los que los compuestos de la invención se están evaluando o se están usando en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

Todos los demás términos usados en el presente documento, pretenden tener su significado habitual como lo entienden los expertos habituales en la materia a la que pertenecen.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



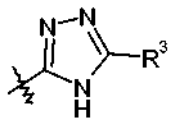
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

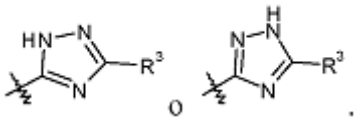
Como se usa en el presente documento, el término "compuesto de la invención" incluye todos los compuestos incluidos en la fórmula I tal como las especies incluidas en las fórmulas Ia-d, así como los compuestos incluidos en las fórmulas II, y III, y especies de los mismos. Además, los compuestos de la invención también pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo, grupos amino o carboxilo) y por lo tanto, tales compuestos pueden existir como una base libre, ácido libre, o en diversas formas de sal. Todas las formas de sal mencionadas están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, los compuestos de la invención también pueden existir como profármacos. Por consiguiente, los expertos en la materia reconocerán que en el presente documento la referencia a un compuesto, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I así como sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de ese compuesto of a menos que se indique de otro modo. Además, la expresión "o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y profármaco, tal como en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de un profármaco. Además, los solvatos de compuestos de fórmula I están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por lo tanto, estos compuestos se pueden preparar y usar en diversas formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diaestereoisómeros), de las enriquecidas con estereoisómeros, y similares a menos que se indique de otro modo. Cuando en el presente documento una estructura química se representa sin estereoquímica alguna, se entiende que todos los estereoisómeros posibles están incluidos por tal estructura. Por lo tanto, por ejemplo, las expresiones "compuesto de fórmula I", "compuestos de fórmula II", etc., pretenden incluir todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De forma análoga, cuando en el presente documento se muestra o se nombra un estéreo isómero en particular, los expertos en la materia entenderán que cantidades menores de otros estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones de la invención a menos que se indique de otro modo, con la condición de que la utilidad de la composición como un conjunto no se elimine mediante la presencia de los otros isómeros mencionados. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener mediante numerosos métodos que se conocen bien en la técnica, que incluyen cromatografía quiral usando una fase estacionaria o soporte quiral adecuados, o mediante conversión química de los mismos en diaestereoisómeros, separación de los diaestereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, regenerando a continuación el estereoisómero original.

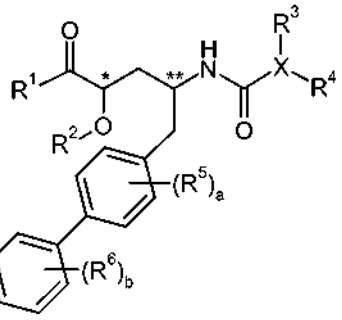
Además, cuando sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención están incluidas dentro del alcance de la invención a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo, si X se representa como (siendo R^4 hidrógeno):



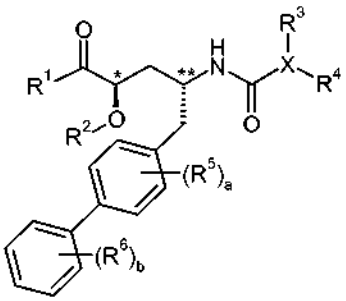
se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica tal como:



De forma más específica, los, compuestos de fórmula I pueden contener al menos dos centros quirales indicados con los símbolos * y ** en la siguiente fórmula:



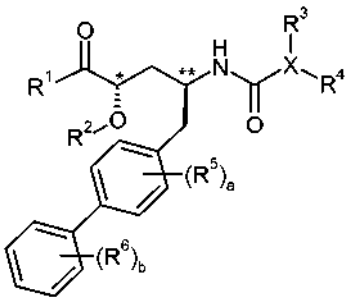
En un estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados con los símbolos * y ** tienen la configuración *(R)*. Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia:



(Ia)

En esta realización, los compuestos que tienen la configuración *(R,R)* en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica tienen la configuración *(R,R)* en estos átomos de carbono.

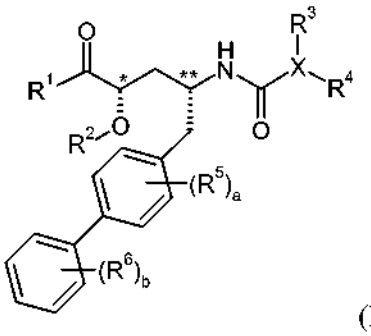
En otro estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados con los símbolos * y ** tienen la configuración *(S)*. Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ib:



(Ib)

En esta realización, los compuestos que tienen la configuración *(S,S)* en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica tienen la configuración *(S,S)* en estos átomos de carbono.

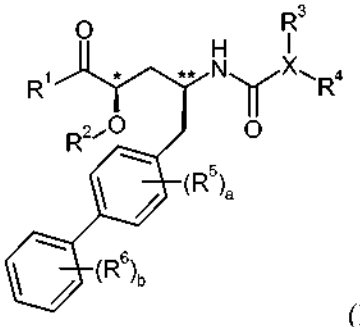
Además, en otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado con el símbolo * tiene la configuración *(S)* y el átomo de carbono identificado con el símbolo ** tiene la configuración *(R)*. Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ic:



(Ic)

En esta realización, los compuestos que tienen la configuración *(S,R)* en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica tienen la configuración *(S,R)* en estos átomos de carbono.

Además, en otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado con el símbolo * tiene la configuración *(R)* y el átomo de carbono identificado con el símbolo ** tiene la configuración *(S)*. Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Id:



(Id)

En esta realización, los compuestos que tienen la configuración *(R,S)* en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica tienen la configuración (R,S) en estos átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib son enantiómeros y por lo tanto, en aspectos separados, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual (es decir, Ia o Ib), una mezcla racémica de Ia y Ib, o una mezcla enriquecida en enantiómero de Ia y Ib que comprende predominantemente Ia o predominantemente Ib. De forma análoga, los compuestos de fórmula Ic y Id son enantiómeros y por lo tanto, en aspectos separados, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual (es decir, Ic o Id), una mezcla racémica de Ic y Id, o una mezcla enriquecida en enantiómero de Ic y Id que comprende predominantemente Ic o predominantemente Id.

En algunas realizaciones, para optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar la hipertensión, puede ser deseable que los átomos de carbono identificados con los símbolos * y ** tengan una configuración *(R,R), (S,S)*, *(S,R), o (R,S)* en particular o estén enriquecidos con en una forma estereoisomérica que tiene tal configuración. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de la invención tienen la configuración *(S,R)* de fórmula Ic o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración *(S,R)*, y en otra realización, los compuestos de la invención tienen la configuración (R,S) de fórmula Id, o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración *(R,S)*. En otras realizaciones, los compuestos de la invención están presentes como mezclas racémicas, por ejemplo como una mezcla de enantiómeros de fórmula Ia e Ib, o como una mezcla de enantiómeros de fórmula Ic e Id.

Los compuestos de la invención, así como los compuestos usados en sus síntesis, también pueden incluir compuestos marcados de forma isotópica, es decir, en los que uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrará predominantemente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, incluyen, pero

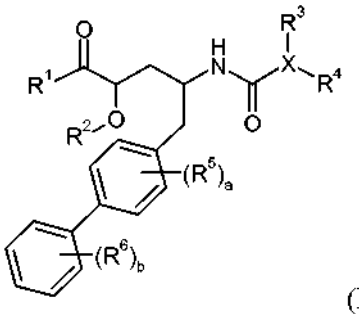
no se limitan a, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{36}Cl, y ^{18}F. Son de interés en particular los compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en un sitio de metabolismo dando como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen una estabilidad metabólica mayor; y compuestos de fórmula I enriquecidos en un isótopo que emite positrones, tal como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

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 derivado usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, California).

REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

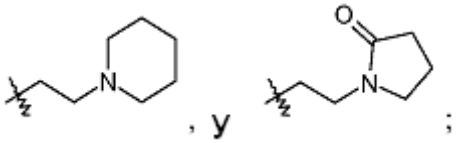
Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar adicionalmente tales aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones ni limitar el alcance de la invención. A este respecto, la representación de un valor o sustituyente en particular es preferente y no pretende excluir, en modo alguno, otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique de forma específica.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



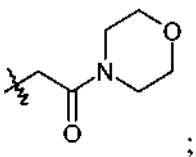
(I)

R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$. El resto R^7 se selecciona entre: H;
-alquilo C_{1-8}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_5CH_3$, y $-(CH_2)_6CH_3$;
-alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, por ejemplo, bencilo;
-alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, $-CH_2$-piridinilo y $-(CH_2)_2$-piridinilo;
-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo;
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$ y $-[(CH_2)_2O]_2CH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$,
$-CH_2CH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo, $-CH_2OC(O)O$-fenilo, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, y $-CH(CH_3)OC(O)-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, por ejemplo, $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,



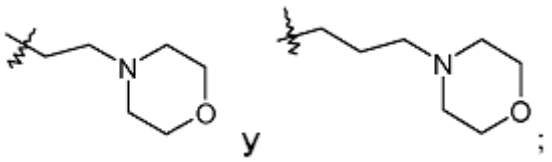
;

-alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, por ejemplo, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)O$-bencilo, $-CH_2C(O)-N(CH_3)_2$, y

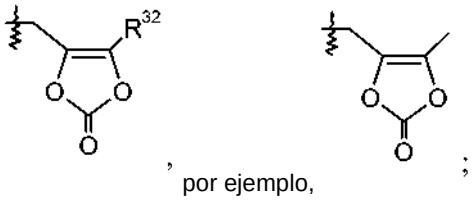


;

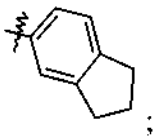
-alquilenmorfolinilo C_{0-6}, por ejemplo, -$(CH_2)_2$-morfolinilo y -$(CH_2)_3$-morfolinilo:

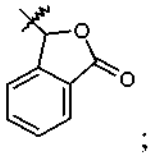


-alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -$(CH_2)_2SO_2CH_3$;

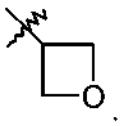


por ejemplo,





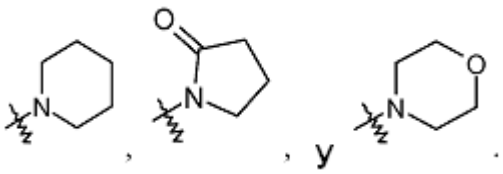
y



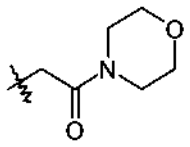
El resto R^{10} se selecciona entre:

- alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -CH_3 y -CH_2CH_3;
- O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -OCH_3, -O-CH_2CH_3, y -O-$CH(CH_3)_2$;
- cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo;
- O-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo, y -O-ciclopentilo; fenilo;
- O-fenilo;
- $NR^{12}R^{13}$;
- $CH[CH(CH_3)_2]$-NH_2;
- $CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)OCH_3; y
- $CH(NH_2)CH_2COOCH_3$,

Los restos R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, CH_3), y bencilo. De forma alternativa, los restos R^{12} y R^{13} se pueden tomar en conjunto como -$(CH_2)_{3-6}$-, -C(O)-$(CH_2)_3$- o -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-, por ejemplo para formar un grupo tal como:



El resto R^{31} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$, -O-bencilo, y $-NR^{12}R^{13}$, por ejemplo, $-N(CH_3)_2$, y



El resto R^{32} es -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$ y $-C(CH_3)_3$) o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10}.

El resto R^8 se selecciona entre:

H;
-OH;
$-OC(O)R^{14}$, por ejemplo, $-OC(O)CH_3$, -OC(O)-fenilo, $-OC(O)-OCH_2$-fenilo, $-OC(O)-CH_2O$-fenilo, $-OC(O)(NH_2)$, y $-OC(O)[N(CH_3)_2$;
$-CH_2COOH$;
-O-bencilo;
piridilo; y
$-OC(S)NR^{15}R^{16}$, por ejemplo, $-OC(S)NH_2$ y $-OC(S)N(CH_3)_2$.

El resto R^{14} se selecciona entre:

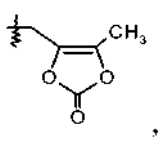
H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$;
-arilo C_{6-10}, por ejemplo, fenilo;
$-OCH_2$-arilo C_{6-10}, por ejemplo, $-OCH_2$-fenilo;
$-CH_2O$-arilo C_{6-10}, por ejemplo, $-CH_2O$-fenilo; y
$-NR^{15}R^{16}$, por ejemplo, $-NH_2$ y $N(CH_3)_2$.

Los restos R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4}.

El resto R^9 se seleccionan entre H, -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$), y $-C(O)R^{17}$ (por ejemplo, -C(O)H). El resto R^{17} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_2CH_3$), -cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo), -arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo), y -heteroarilo C_{1-9} (por ejemplo, piridina).

Además, cada grupo alquilo en R^1 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R^1 es $-OR^7$ y R^7 es -alquilo C_{1-8}, R^1 también pueden ser un grupo tal como $-OCH(CH_3)CF_3$, $-OCH_2CF_2CF_3$, $-OCH(CF_3)_2$, $-O(CH_2)_2CF_3$, $-OCH(CH_2F)_2$,- $OC(CF_3)_2CH_3$, y $-OCH(CH_3)CF_2CF_3$.

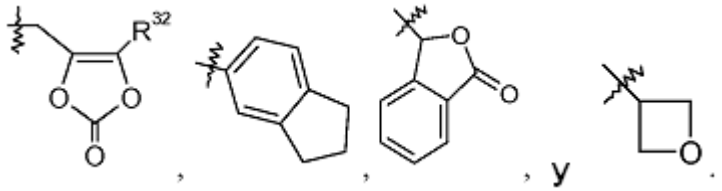
En una realización, R^1 se seleccionan entre - OR^7, en el que R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, y



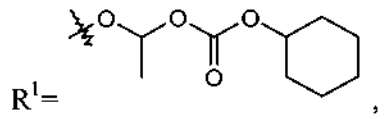
en el que R^{10} es -O-cicloalquilo C_{3-7}; y $-NR^8R^9$, en el que R^8 es H y R^9 es H. En otra realización estos compuestos tienen la fórmula III.

En una realización, R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y NR^8R^9, en el que R^7 es H, R^8 es H o -OH, y R^9 es H. En otra realización estos compuestos tienen la fórmula III.

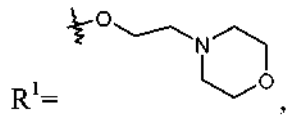
En otra realización, R^1 es $-OR^7$, en el que R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}; -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6};



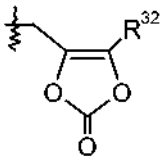
En otra realización más, R^1 es $-NR^8R^9$; en el que R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es H. En otra realización más, R^1 es $-NR^8R^9$, en el que R^8 es H o -OH; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o $-C(O)R^{17}$. En otra realización más, R^1 es $-NR^8R^9$, en el que R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o $-C(O)R^{17}$. En otra realización estos compuestos tienen la fórmula III. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad en particular como profármacos o como compuestos intermedios en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, R^1 es $-OR^7$ y R^7 es -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, tal como -O-$CH(CH_3)OC(O)$-O-ciclohexilo:



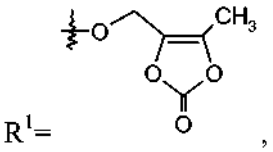
formando el compuesto de un éster de cilexetilo; o R^1 es $-OR^7$ y R^7 es -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, tal como -O-$(CH_2)_2$-morfolinilo:



formando el compuesto de un éster de 2-morfolinoetilo o mofetilo; o R^1 es $-OR^7$ y R^7 es



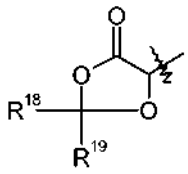
tal como -O-CH_2-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:



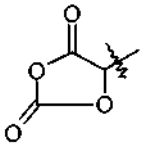
formando el compuesto de un éster de medoxomilo.

R^2 es H o $-P(O)(OH)_2$. R^2 también se puede tomar en conjunto con R^7 para formar $-CR^{18}R^{19}$ - o se puede tomar en conjunto con R^8 para formar -C(O)-. R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y -O-cicloalquilo C_{3-7}, o R^{18} y R^{19} se pueden tomar en conjunto para formar =O. En una realización, R^2 es H. En otra realización este compuesto tiene la fórmula III.

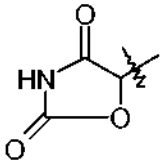
Cuando R^2 se toma en conjunto con R^7 para formar $-CR^{18}R^{19}$-, esta realización se puede representar como:



y cuando R^{18} y R^{19} se toman en conjunto para formar =O, esta realización se puede representar como:



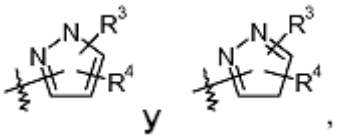
Cuando R^2 se toma junto con R^8 para formar -C(O)-, esta realización se puede representar como:



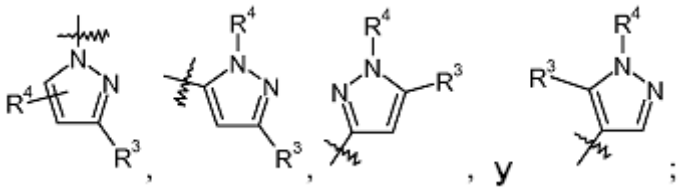
En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad en particular como profármacos o como compuestos intermedios en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento. En otra realización estos compuestos tienen la fórmula III. Los compuestos en los que R^2 es $-P(O)(OH)_2$ también pueden encontrar utilidad como profármacos.

El resto "X" es un -heteroarilo C_{1-9}, y el punto de unión está en cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno disponible. Obsérvese que en algunas realizaciones, R^3 y/o R^4 pueden estar ausentes. Cuando está presente, R^3 está en cualquier átomo de carbono disponible. Cuando está presente, R^4 está en cualquier átomo de carbono o átomos de nitrógeno disponibles. Algunos anillos de -heteroarilo C_{1-9} a modo de ejemplo incluyen, a modo de ilustración y no delimitación:

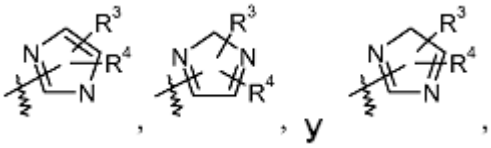
anillos de pirazol tales como:



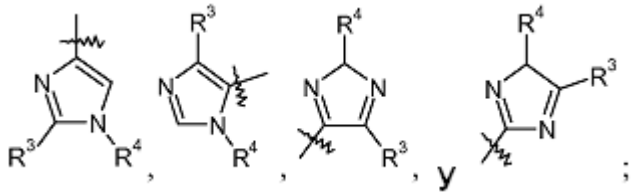
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



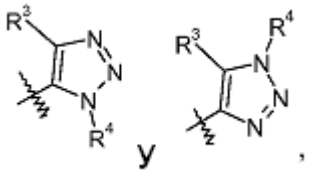
anillos de imidazol tales como:



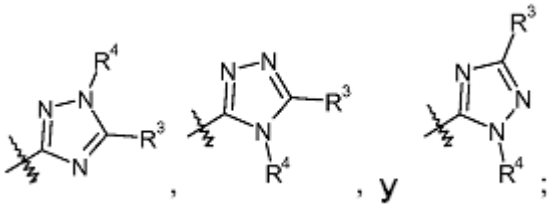
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



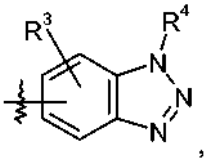
anillos de triazol, que incluyen 1,2,3-triazol tales como:



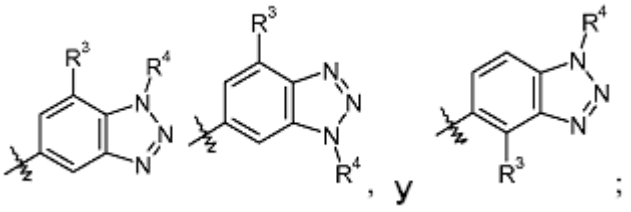
así como 1,2,4-triazol tal como:



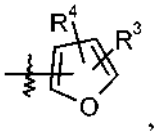
anillos de benzotriazol tales como:



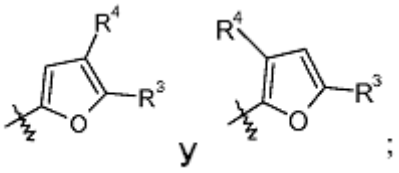
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



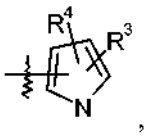
anillos de furano:



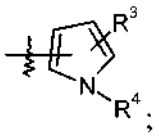
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



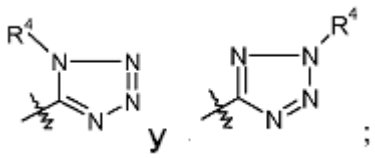
anillos de pirrol:



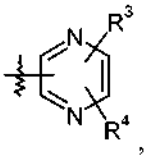
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



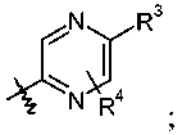
anillos de tetrazol tales como:



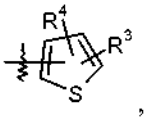
anillos de pirazina:



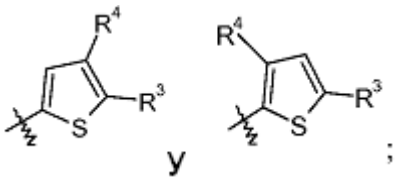
un ejemplo específico del cual incluye:



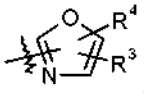
anillos de tiofeno:



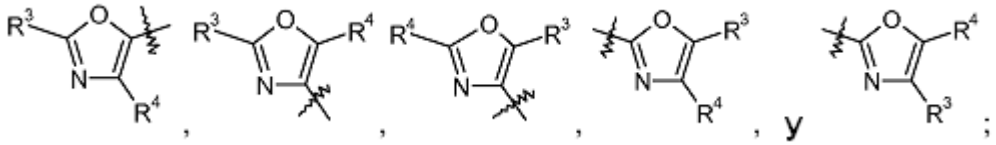
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



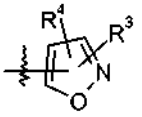
anillos de oxazol:



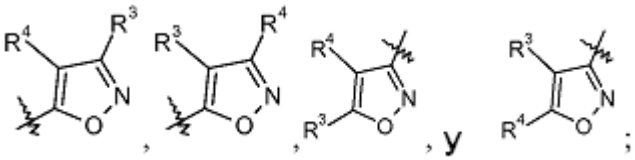
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



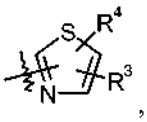
anillos de isoxazol:



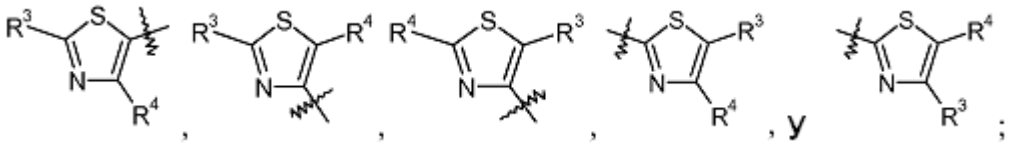
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



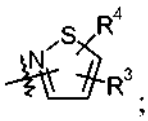
anillos de tiazol:



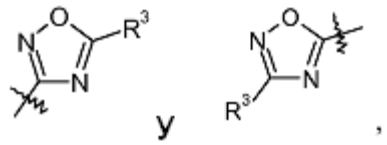
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



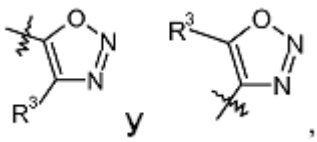
anillos de isotiazol:



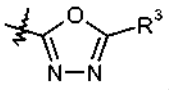
anillos de oxadiazol, que incluye [1.2.4]oxadiazol tales como:



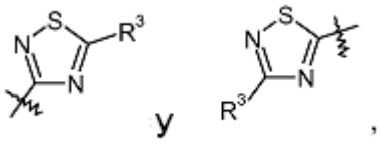
así como [1.2.3]oxadiazol tales como:



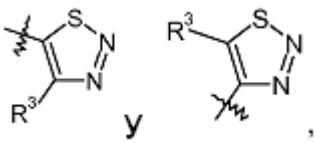
y [1,3,4]oxadiazol:



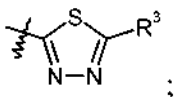
anillos de tiadiazol, que incluyen [1.2.4]tiadiazol tales como:



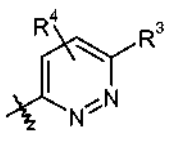
así como [1.2.3]tiadiazol tales como:



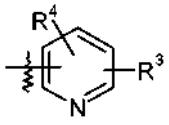
y [1.3.4]tiadiazol:



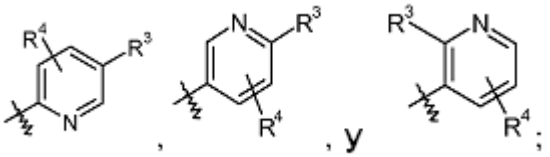
anillos de piridazina:



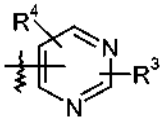
anillos de piridina:



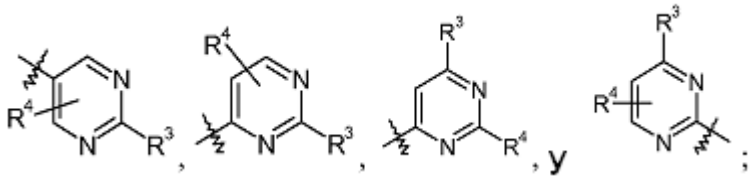
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



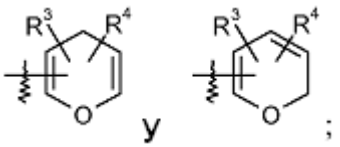
anillos de pirimidina:



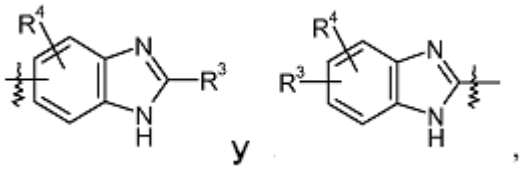
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



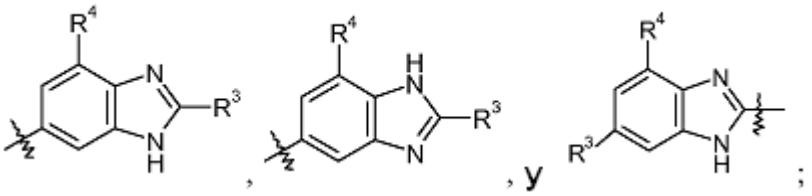
anillos de pirano tales como



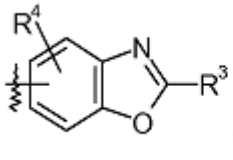
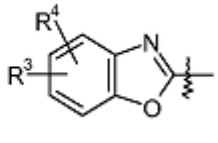
anillos de bencimidazol tales como:



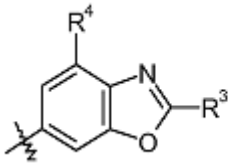
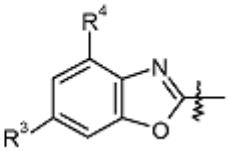
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



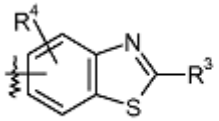
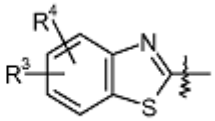
anillos de benzoxazol tales como:


y

,

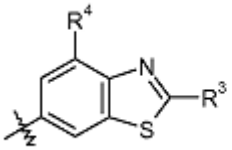
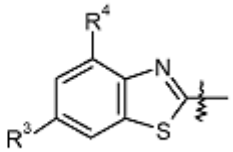
ejemplos específicos de los cuales incluyen:


y

;

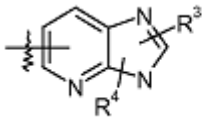
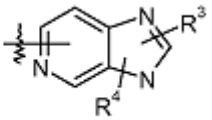
anillos de benzotiazol tales como:


y

,

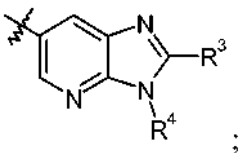
ejemplos específicos de los cuales incluyen:


y

;

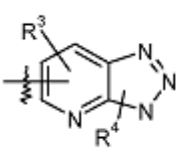
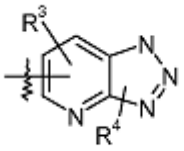
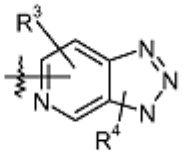
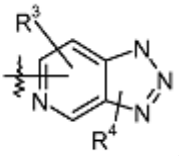
anillos de piridilimidazol tales como:


y

,

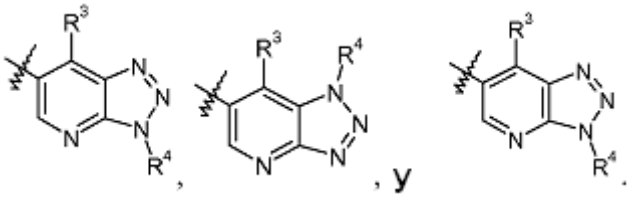
un ejemplo específico del cual incluye:


;

y
anillos de piridiltriazol tales como:

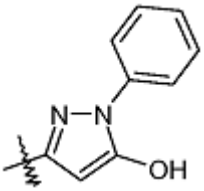
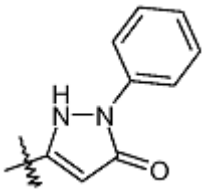
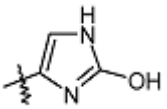
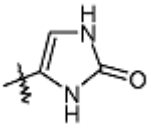
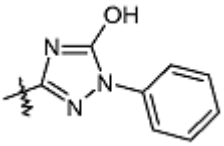
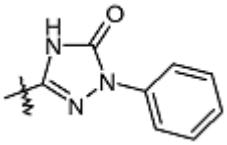
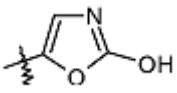
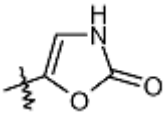
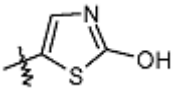
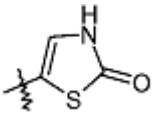
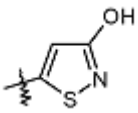
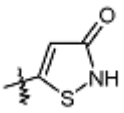
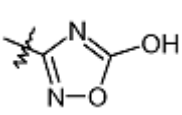
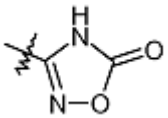

,

,

,y

,

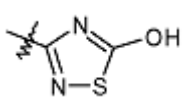
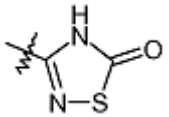
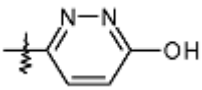
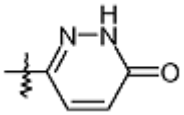
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



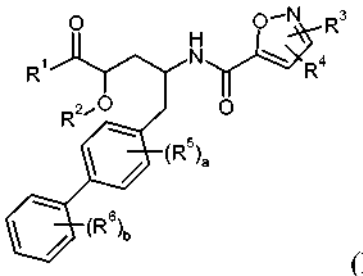
En una realización en particular, X se selecciona entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol, y piridiltriazol.

Se entiende que algunos anillos de -heteroarilo C_{1-9} anillos pueden existir en una forma tautomérica, y que tales formas tautoméricas forman parte de la invención y se incluyen en el término "heteroarilo". Por lo tanto, si un compuesto se representa con un anillo de -heteroarilo C_{1-9}, se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica y viceversa, y que ambas formas están cubiertas por la invención.

-anillo de heteroarilo C_{1-9}	anillo a modo de ejemplo	tautómero(s) a modo de ejemplo
pirazol		
imidazol		
triazol		
oxazol		
tiazol		
isotiazol		
oxadiazol		

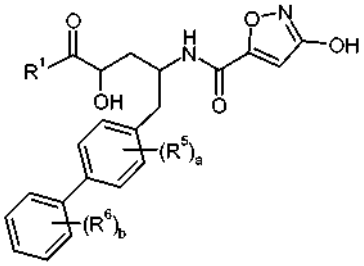
-anillo de heteroarilo C_{1-9}	anillo a modo de ejemplo	tautómero(s) a modo de ejemplo
tiadiazol		
piridazina		

En una realización en particular, X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, furano, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, oxadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, benzoxazol, piridilimidazol, y piridiltriazol. En otra realización, X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, isoxazol, piridazina, pirimidina, y piridiltriazol. Además como en otra realización X es un isoxazol, y en una realización específica, tiene la fórmula III:



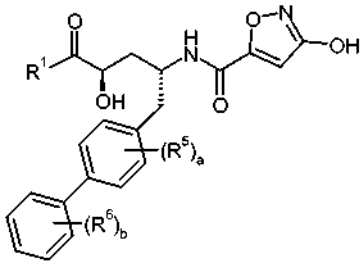
(III)

en la que R^1-R^6, a, y b son como se han definido para la fórmula I. En otra realización más, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa:



(IIIa)

en la que R^1, R^5, R^6, a, y b, son como se han definido para la fórmula I. En otra realización adicional, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIb:



(IIIb)

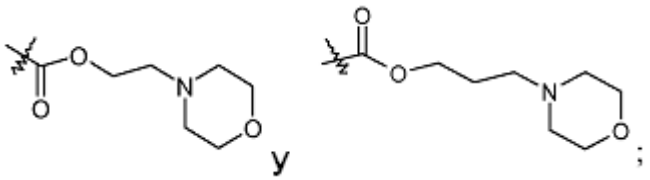
en la que R^1, R^5, R^6, a, y b, son como se han definido para la fórmula I.

El resto R^3 puede estar ausente. Cuando está presente, R^3 está unido a un átomo de carbono en el grupo "X", y se selecciona entre:

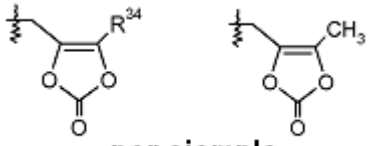
H;
halo, por ejemplo, cloro y flúor;
-alquilen C_{0-5}-OH, por ejemplo, -OH, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, y $-C(CH_3)_2$-OH; $-NH_2$;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, y $-(CH_2)_3-CH_3$; $-CF_3$;
-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo;
-alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2-OCH_3$, y $-(CH_2)_2-OCH_3$; $-C(O)R^{20}$, por ejemplo, -C(O)H y $-C(O)CH_3$;
-alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$, por ejemplo, -COOH, $-CH_2$-COOH, $-C(O)O-CH_2CH_3$, $-C(O)O-(CH_2)_2OCH_3$ $-C(O)O-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)O-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-C(O)O-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, $-C(O)O-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, -C(O)O-ciclopentilo, $-C(O)O-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-C(O)O-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-C(O)O-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-C(O)O-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo, $-C(O)O-CH_2OC(O)O$-fenilo, $-C(O)O-CH_2$-piridina, $-C(O)O-CH_2$-pirrolidina, $-C(O)O-(CH_2)_2$-morfolinilo, $-C(O)O-(CH_2)_3$-morfolinilo, y $-C(O)O-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$;
$-C(O)NR^{22}R^{23}$, por ejemplo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH-(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NH-CH_2COOH$, $-C(O)NH-(CH_2)_2-OH$, $-C(O)NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, -C(O)NH-ciclopropilo, $-C(O)NH-(CH_2)_2$-imidazolilo, $-C(O)N(CH_3)-CH_2CH(CH_3)_2$, y $-C(O)N(CH_3)[(CH_2)_2OCH_3]$;
$-NHC(O)R^{24}$, por ejemplo, $-NHC(O)-CH_2CH_3$, $-NHC(O)-(CH_2)_3CH_3$, $-NHC(O)O-CH_2CH_3$, $-NHC(O)-CH_2-OCH_3$, -NHC(O)-2-metoxifenilo, -NHC(O)-2-clorofenilo, y -NHC(O)-2-piridina;
=O;
$-NO_2$;
$-C(CH_3)=N(OH)$;
fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo (por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, $3-NHC(O)CH_3$-fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxi, 5-fluorofenilo, y 3,4-diclorofenilo);
naftalenilo;
piridinilo;
pirazinilo;
pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;
tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo (por ejemplo, cloro);
furanilo; y
$-CH_2$-morfolinilo.

El resto R^{20} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$). El resto R^{21} se selecciona entre:

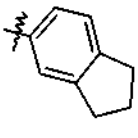
H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$;
-alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10};
-alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, $-CH_2$-piridina;
-cicloalquilo C_{3-7};
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$,$-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo,
$-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo, y $-CH_2OC(O)O$-fenilo;
-alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, por ejemplo, $-CH_2$-pirrolidina;
-alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$;
-alquilenmorfolinilo C_{0-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2$-morfolinilo y $-(CH_2)_3$-morfolinilo:



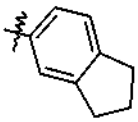
-alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$;



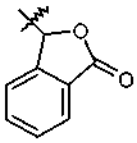
, por ejemplo, ;



;

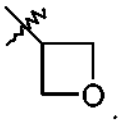


;



;

y

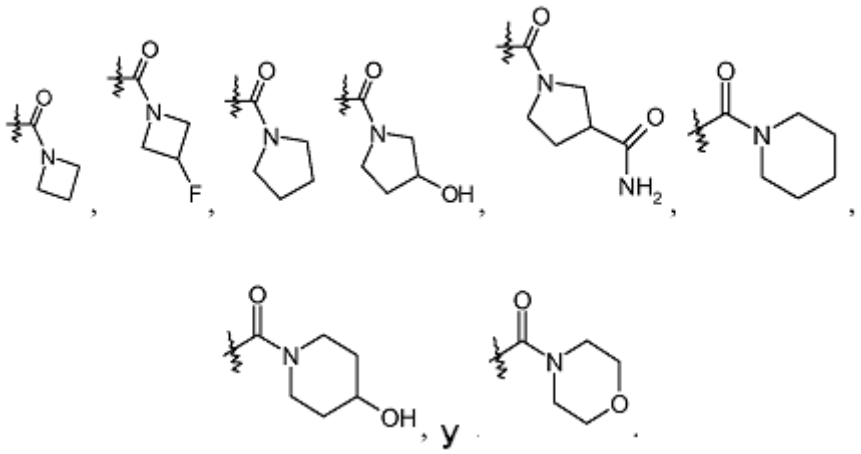


.

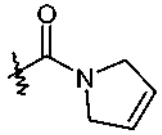
Los restos R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre:

H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-(CH_2)_2CH_3$;
$-CH_2COOH$;
$-(CH_2)_2OH$;
$-(CH_2)_2OCH_3$;
$-(CH_2)_2SO_2NH_2$;
$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$;
-alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{1-7}, por ejemplo, ciclopropilo y $-CH_2$-ciclopropilo; y
$-(CH_2)_2$-imidazolilo.

R^{22} y R^{23} también se pueden tomar en conjunto para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH, o $-CONH_2$, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Algunos -heterociclos C_{3-5} saturados incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, de modo que algunos grupos R^3 a modo de ejemplo incluyen:



Algunos -heterociclos C_{3-5} parcialmente insaturados incluyen 2,5-dihidro-1H-pirrol, de modo que algunos grupos R^3 a modo de ejemplo incluyen:



El resto R^{24} se selecciona entre:

- alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_2CH_3$ y $-(CH_2)_3CH_3$;
- alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-O-CH_2CH_3$ y $-CH_2-OCH_3$; fenilo opcionalmente sustituido con halo o $-OCH_3$, por ejemplo, -2clorofenilo o -2-metoxifenilo; y
- heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, 2-piridina.

R^{25} se selecciona entre:

- alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, y $-(CH_2)_3CH_3$;
- O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y $-OCH(CH_3)_2$;
- cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo;
- O-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo; fenilo;
- O-fenilo;
- $NR^{27}R^{28}$;
- $CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$;
- $CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH[CH(CH_3)_{2]}$-NHC(O)OCH_3; y
- $CH(NH_2)CH_2COOCH_3$.

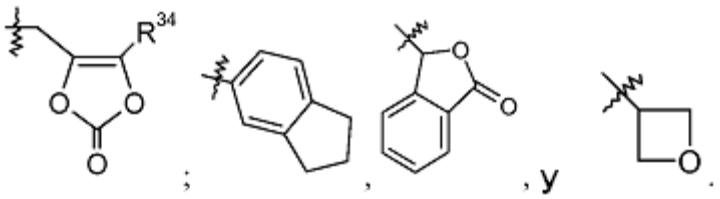
R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo, o R^{27} y R^{28} se toman en conjunto como $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{33} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo, y $-NR^{27}R^{28}$; y R^{34} es -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$ y $-C(CH_3)_3$) o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10}.

Además, cada grupo alquilo en R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R^3 es -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$ y R^{21} es -alquilo C_{1-6}, R^3 también puede ser un grupo tal como $-COOCH(CH_3)CF_3$, $-COOCH_2CF_2CF_3$, $-COOCH(CF_3)_2$, $-COO(CH_2)_2CF_3$, $-COOCH(CH_2F)_2$, $-COOC(CF_3)_2CH_3$, y $-COOCH(CH_3)CF_2CF_3$.

En una realización, R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo sustituido con metilo; tiofenilo sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; R^{22} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; y R^{23} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -cicloalquilo C_{3-7}, y $-(CH_2)_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina, todos opcionalmente sustituidos con -OH o $-CONH_2$; y R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; fenilo sustituido con halo o $-OCH_3$; y piridina. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III.

En una realización, R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; y R^{21} es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III.

En otra realización, R^3 es -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$, y R^{21} se selecciona entre- C_{1-6}alquilo, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{21}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}.



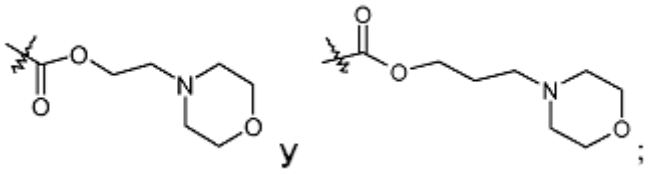
En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad en particular como profármacos o como compuestos intermedios en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III.

El resto R^4 puede estar ausente. Cuando está presente, R^4 está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno en el grupo "X", y se selecciona entre:

H;
-OH;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$;
-alquilen C_{1-2}-$COOR^{31}$, por ejemplo, $-CH_2COOH$ y $-(CH_2)_2$-COOH;
$-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$;
$-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, por ejemplo, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$;
$-OCH_2OC(O)CH_3$;
$-CH_2OP(O)(OH)_2$;
$-CH_2CH(OH)CH_2OH$;
$-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6};
piridinilo; y
fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, y $-SCF_3$ (por ejemplo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro, 5-fluorofenilo, 3-trifluorometoxi, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilsulfanilo, 4-clorofenilo, 2,6-difluoro, 4-clorofenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-cloro, 5-fluorobencilo, 3-cloro, 5-fluorobencilo, 2-difluoro, 4-clorobencilo, 3-cloro, 4-fluorobencilo, $3-OCF_3$, 4-clorobencilo, $3-SCF_3$, 4-clorobencilo, 2,6-difluoro, 3-clorobencilo, 2,6-difluoro, 4-clorobencilo, y 2,3,5,6-tetradifluoro, 4-metoxi bencilo).

El resto R^{35} se selecciona entre:

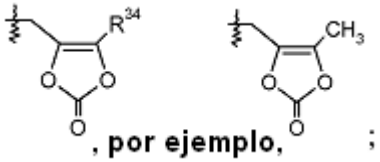
H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$;
-alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10};
-alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, $-CH_2$-piridina;
-cicloalquilo C_{3-7};
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-CH(CH_3)$-OC(O)-O-ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo, y $-CH_2OC(O)O$-fenilo; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, por ejemplo, $-CH_2$-pirrolidina;
-alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$;
-alquilenmorfolinilo C_{0-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2$-morfolinilo y $-(CH_2)_3$-morfolinilo:



y

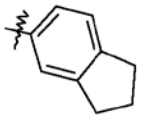
;

-alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -$(CH_2)_2$-SO_2-CH_3;

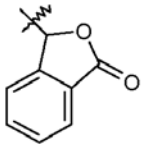


, por ejemplo,

;



;



;

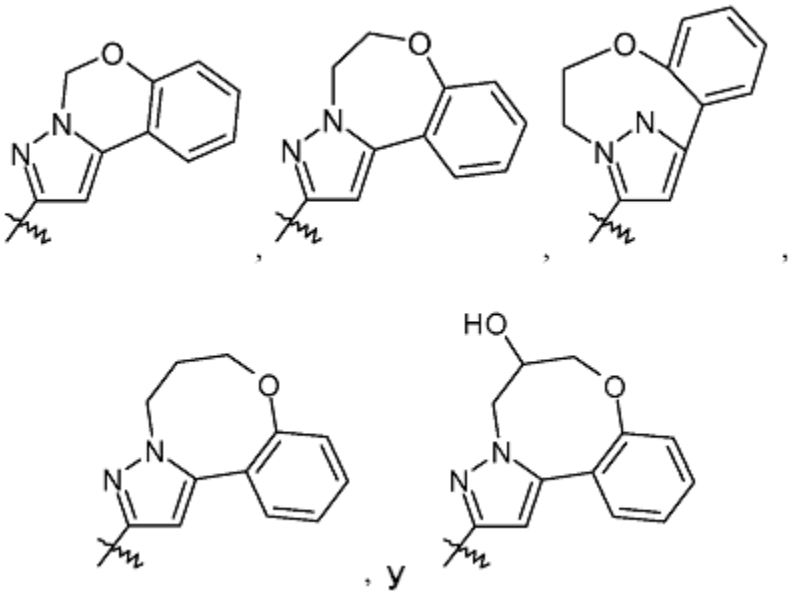
y

.

Los restos R^{25}, R^{27}, R^{28}, R^{33}, y R^{34} se han definido anteriormente. El resto R^{36} se selecciona entre H, -$CH(CH_3)_2$, fenilo, y bencilo.

Además, cada grupo alquilo en R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R^4 es -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$ y R^{35} es -alquilo C_{1-6}, R^4 también puede ser un grupo tal como -$COOCH(CH_3)CF_3$, -$COOCH_2CF_2CF_3$, -$COOCH(CF_3)_2$, -$COO(CH_2)_2CF_3$, -$COOCH(CH_2F)_2$, -$COOC(CF_3)_2CH_3$, y -$COOCH(CH_3)CF_2CF_3$.

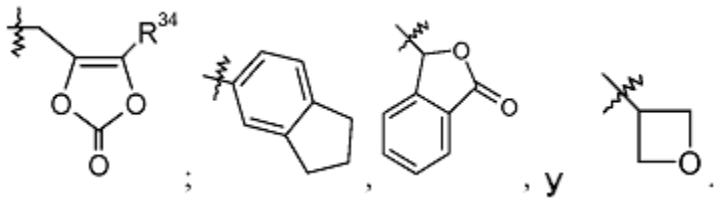
El resto R^4 también se puede tomar en conjunto con R^3 para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-. Para fines de ilustración solamente, estas realizaciones se representan a continuación con X siendo pirazol. Se entiende que también se pueden usar otros grupos X.



En otra realización particular, R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; y bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3; R^{35} es H; y R^{36} es -$CH(CH_3)_2$; o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III.

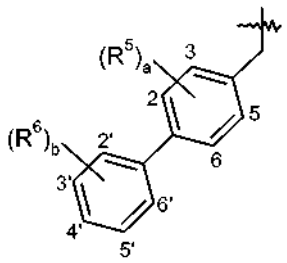
En una realización, R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -$COOR^{35}$, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3; y R^{35} es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III.

En otra realización, R^4 se selecciona entre -$OCH_2OC(O)CH_3$; -$CH_2OP(O)(OH)_2$; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -$COOR^{35}$; en el que R^{35} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9},- C_{3-7}cicloalquilo, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},

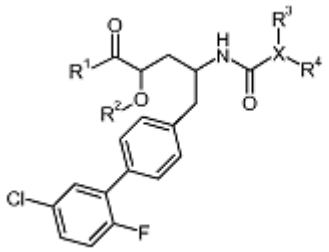
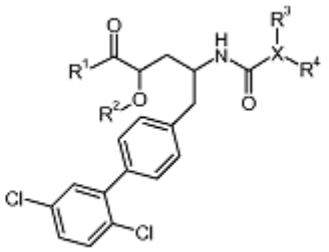
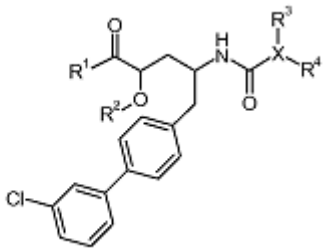


En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad en particular como profármacos o como compuestos intermedios en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III.

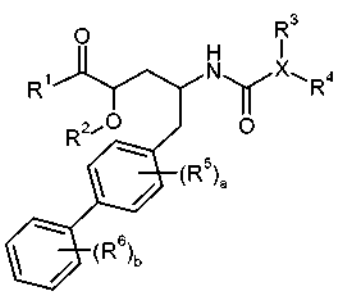
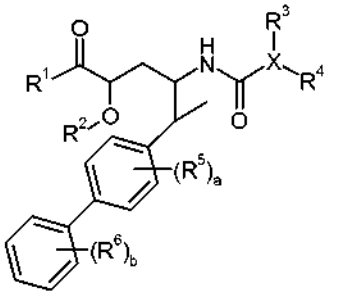
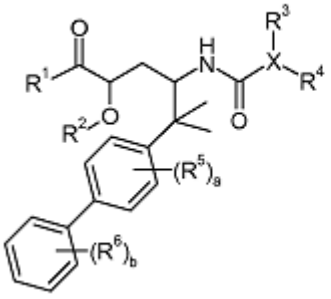
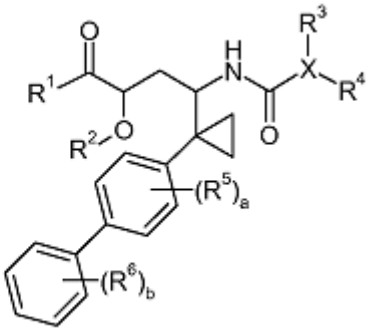
La numeración para los grupos R^5 y R^6 es la que sigue a continuación:



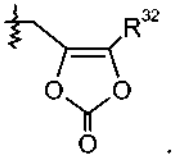
El número entero "a" es 0 o 1. El resto R^5, cuando está presente, se selecciona entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y -CN. En una realización, a es 0. En otra realización, a es 1, y R^5 es halo, tal como 3-cloro o 3-difluoro. El número entero "b" es 0 o un número entero de 1 a 3. El resto R^6, cuando está presente, se selecciona independientemente entre halo, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y $-CF_3$. En una realización, b es 0, En otra realización, b es 1 y R^6 se selecciona entre Cl, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y $-CF_3$, tal como 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-difluoro, 3'-difluoro, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi, o 3'-trifluorometilo. En otra realización, b es 1 y R^6 es halo, $-CH_3$, o $-OCH_3$, tal como 3'-cloro, 3'-metilo, o 2'-metoxi. En una realización, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-difluoro, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi -5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-difluoro, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-difluoro, 2'-hidroxi-5'-difluoro, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro, o 2'-hidroxi-3'-cloro; y en otra realización, b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, por ejemplo, 2'-fluoro-5'-cloro y 2',5'-dicloro. En otra realización, b es 3 y cada R^6 es independientemente halo o $-CH_3$, tal como 2'-metil-3',5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En otra realización más, a es 1 y b es 1 y R^5 y R^6 son independientemente halo, por ejemplo, 3-cloro y 3'cloro. En otras realizaciones estos compuestos tienen la fórmula III. Son de interés en particular los compuestos de las fórmulas:


,

, y

.

El conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6} o ciclopropilo. Por ejemplo, en una realización, el conector de metileno en el bifenilo está sin sustituir; en otra realización, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$); y en otra realización más, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con dos grupos -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dos grupos $-CH_3$); en otra realización, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo ciclopropilo. Estas realizaciones se representan, respectivamente, como:


,

,

, y


En otra realización, R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, y

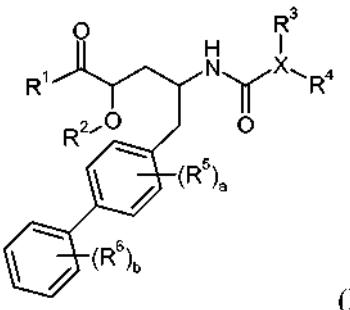


;

R^{10} es -O-cicloalquilo C_{3-7}; R^8 es H; R^9 es H; R^2 es H; R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquileno C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo sustituido con metilo; tiofenilo sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H o -alquilo C_{1-6}; R^{22} es H o -alquilo C_{1-6}; y R^{23} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -cicloalquilo C_{3-7}, y $-(CH_2)_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina, todos opcionalmente sustituidos con -OH o $-CONH_2$; y R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; fenilo sustituido con halo o $-OCH_3$; y piridinilo; R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; y bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, y $-SCF_3$; R^{35} es H; y R^{36} es $-CH(CH_3)_2$; o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-$CHOH$-CH_2-; a es 0; o a es 1 y R^5 es 3-cloro; b es 0; o b es 1 y R^6 es 3'-cloro, 3'-metilo, o 2'-metoxi; o b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2'-metil-5'-cloro, o 3'-cloro-5'-hidroxi; y el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con 2 grupos metilo. En una realización, X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, furano, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, oxadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, benzoxazol, piridilimidazol, y piridiltriazol.

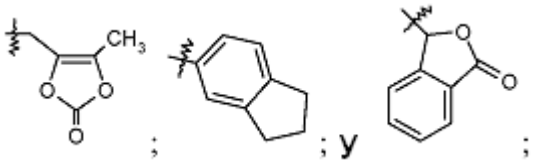
Además, en otra realización, R^1 es $-OR^7$; R^2 es H; X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, isoxazol, piridazina, pirimidina, y piridiltriazol; R^3 se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, y $-OCH_3$; piridinilo; pirazinilo; y tiofenilo sustituido con metilo o halo; R^4 se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$-; a es 0; o a es 1 y R^5 es 3-cloro; b es 0; o b es 1 y R^6 es 3'-cloro, 3'-metilo, o 2'-metoxi; o b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2'-metil-5'-cloro, o 3'-cloro-5'-hidroxi; R^{20} es- C_{1-6}alquilo; R^{21} es H; R^{22} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; y R^{23} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_2OCH_3$, y -cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar azetidina, pirrolidina, o piperidina, todos opcionalmente sustituidos con -OH o $-CONH_2$; R^{24} es fenilo sustituido con halo o $-OCH_3$; R^{35} es H; el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con 2 grupos metilo; y R^7 es como se ha definido para la fórmula I.

Un grupo en particular de compuestos de fórmula I son los que se desvelan en la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/423.180, presentada el 15 de diciembre de 2010. Este grupo incluye compuestos de fórmula II:

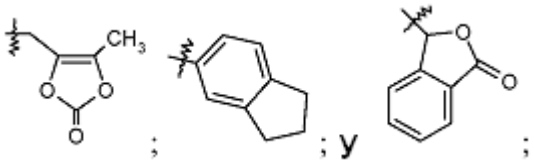


(II)

en la que: R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$; R^7 se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}; -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}; -cicloalquilo C_{3-7}; $-(CH_2)_2OCH_3$; -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$; $-CH_2$-piridina; $-CH_2$-pirrolidina; -alquilenmorfolino C_{0-6}; -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6};



en el que R^{10} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, $-NR^{12}R^{13}$, y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo, o R^{12} y R^{13} se toman en conjunto como $-(CH_2)_{3-6}$-; R^8 se selecciona entre H; -OH; $-OC(O)R^{14}$; $-CH_2COOH$; -O-bencilo; piridilo; y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; en el que R^{14} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, -arilo C_{6-10}, $-OCH_2$-arilo C_{6-10}, $-CH_{20}$-arilo C_{6-10}, y $-NR^{15}R^{16}$; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4}; R^9 se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; y $-C(O)R^{17}$; en el que R^{17} se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -arilo C_{6-10}; y -heteroarilo C_{1-9}; R^2 es H o se toma junto con R^1 para formar $-OCHR^{18}R^{19}$- o -NHC(O)-; en el que R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y -O-cicloalquilo C_{3-7}, o R^{18} y R^{19} se toman en conjunto para formar =O; X es un -heteroarilo C_{1-9} o un -heterociclo C_{3-5} parcialmente insaturado; R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$C(O)OR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftilo; piridina; pirazina; pirazol opcionalmente sustituido con metilo; tiofeno opcionalmente sustituido con metilo; y furano; y R^3, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono; R^{20} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; R^{21} se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}; -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}; -cicloalquilo C_{3-7}; $-(CH_2)_2OCH_3$; -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; $-CH_2$-piridina; $-CH_2$-pirrolidina; $-C_{0-6}$alquilenomorfolina; -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6};



en el que R^{25} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, $-NR^{27}R^{28}$, y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo, o R^{27} y R^{28} se toman en conjunto como $-(CH_2)_{3-6}$-; R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre H; -alquilo C_{1-6}; $-CH_2COOH$; $-(CH_2)_2OH$; $-(CH_2)_2OCH_3$; $-(CH_2)_2SO_2NH_2$; $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$; -cicloalquilo C_{3-7}; y $-(CH_2)_2$-imidazol; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con -OH, -COOH, o $-CONH_2$; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -O-alquilo C_{1-6}; $-CH_2$-O-alquilo C_{1-6}; fenilo sustituido con $-OCH_3$; y piridina; R^4 se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; fenilo o bencilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, y $-SCF_3$; y R^4 está unido a un átomo de carbono o nitrógeno; a es 0 o 1; R^5 es halo o $-CF_3$; y b es 0 o 1; R^6 es halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, algunos compuestos de fórmula I en particular que son de interés incluyen los que se exponen en los Ejemplos que siguen a continuación, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles fácilmente usando los siguientes métodos generales, los métodos que se establecen en los Ejemplos, o usando otros métodos, reactivos, y materiales de partida que los expertos habituales en la materia conocen. Aunque los siguientes métodos pueden ilustrar una realización de la invención en particular, se entiende que otras realizaciones de la invención se pueden preparar del mismo modo usando el mismo método u otros similares o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida que los expertos habituales en la materia conocen. También se observará que cuando se proporcionan condiciones del proceso habituales o preferentes (por ejemplo, temperaturas de la reacción, tiempos, proporciones morales de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones del proceso a menos que se indique de otro modo. En algunos casos, se realizaron reacciones a temperatura ambiente y no se tomó ninguna medida real de la temperatura. Se entiende que la temperatura ambiente se puede tomar para hacer referencia a una temperatura dentro del intervalo asociado normalmente con la temperatura ambiente en un entorno de laboratorio, y por lo general estará en el intervalo de aproximadamente 18 ºC a aproximadamente 30 ºC. En otros casos, se realizaron reacciones a temperatura ambiente y la temperatura se midió y se registró realmente. Aunque las condiciones de reacción óptimas variarán por lo general dependiendo de diversos parámetros de la reacción tales como los reactivos en particular, disolventes y cantidades usados, los expertos habituales en la materia pueden determinar fácilmente condiciones de reacción adecuadas usando métodos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para evitar que ciertos grupos funcionales se experimenten reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional en particular así como condiciones y reactivos adecuados para protección y desprotección de tales grupos funcionales se conocen bien en la técnica. Si se desea, se pueden usar grupos protectores distintos de los ilustrados en los métodos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, Wiley, Nueva York, 2006, y referencias citadas en ese documento.

Algunos grupos protectores de carboxi son adecuados para evitar reacciones indeseadas en un grupo carboxi, y ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. Algunos grupos protectores de amino son adecuados para evitar reacciones indeseadas en un grupo amino, y ejemplos incluyen, pero no se limitan a, *t*-butoxicarbonil (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), y similares. Algunos grupos protectores de hidroxilo son adecuados para evitar reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo, y ejemplos incluyen, pero no se limitan a alquilos C_{1-6}, grupos sililo que incluyen grupos trialquilsililo C_{1-6}, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), y *terc*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos alcanoílo C_{1-6}, tales como formilo, acetilo, y pivaloílo, y grupos acilo aromático tales como benzoílo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); y similares.

Para retirar los grupos protectores se usan técnicas y reactivos de desprotección convencionales, y pueden variar dependiendo del grupo que se use. Por ejemplo, normalmente se usa hidróxido de sodio o litio cuando el grupo protector de carboxi es metilo, normalmente se usa un ácido tal como TFA o HCl cuando el grupo protector de carboxi es etilo o *t*-butilo, y se puede usar H_2/Pd/C cuando el grupo protector de carboxi es bencilo. Un grupo protector de amino, BOC, se puede retirar usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo protector de amino, Cbz, se puede retirar mediante el uso de condiciones de hidrogenación catalítica tales como H_2 (1 atm) y Pd al 10%/C en un disolvente alcohólico ("H_2/Pd/C"). Normalmente se usa H_2/Pd/C cuando el grupo protector de hidroxilo es bencilo, mientras que normalmente se usa NaOH cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo acilo.

Bases adecuadas para uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, t-butóxido potásico, en libros metálicos.

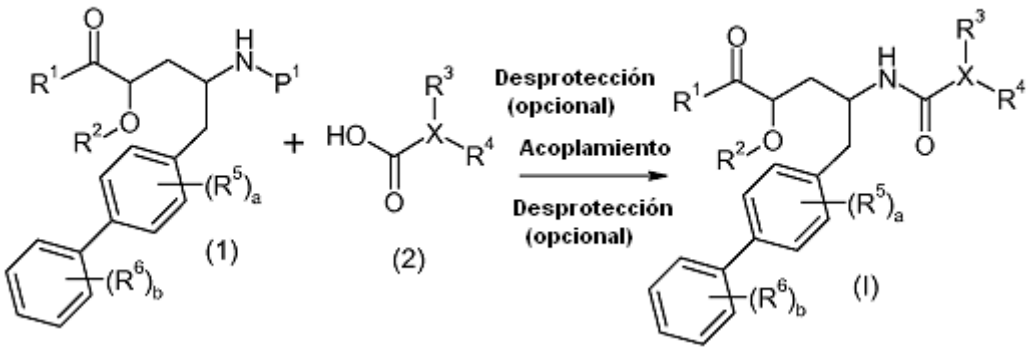
Diluyentes o disolventes inertes adecuados para uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo ($CHCl_3$), tetracloruro de carbono (CCl_4), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua, y similares.

Reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol e (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y similares. Algunas reacciones de acoplamiento se realizan en un diluyente inerte en presencia de una base tal como DIPEA, y se realizan en condiciones convencionales de formación de enlace amida.

Por lo general, toda la reacción se realizan a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78 ºC a 100 ºC, por ejemplo a temperatura ambiente. Algunas reacciones se pueden controlar mediante el uso de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía liquidó de alto rendimiento (HPLC), y/o LCMS hasta finalización. Algunas reacciones se pueden completar en minutos, o pueden llevar horas, por lo general de 1-2 horas y hasta 48 horas. Después de la finalización, la mezcla resultante o producto de reacción se puede tratar adicionalmente para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o producto de reacción se puede someter a uno o más de los siguientes métodos: 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, $CHCl_3$, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, Na_2CO_3 (5%), $CHCl_3$ o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre $MgSO_4$, sobre Na_2SO_4, o al vacío); filtración; cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc y hexanos); se puede concentrar (por ejemplo, al vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC en fase inversa, o cristalización).

Algunos compuestos de fórmula I, así como sus sales, se pueden preparar como se muestra en el Esquema I:

Esquema I



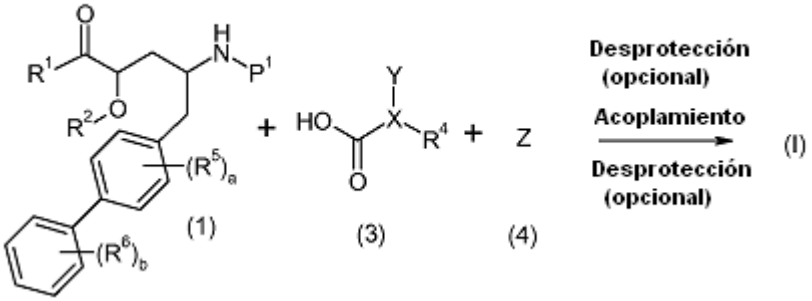
El proceso comprende la etapa de acoplamiento del compuesto 1 con el compuesto 2, en el que R^1-R^6, X, a, y b son como se han definido para la fórmula I, y P^1 es H o un grupo protector de amino adecuado, ejemplos de los cuales incluyen, *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo. Cuando P^1 es un grupo protector de amino, el proceso comprende adicionalmente la desprotección del compuesto de fórmula 1, antes o *in situ* con la etapa de acoplamiento.

En casos en los que R^1 es un grupo tal como $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$, la etapa de acoplamiento puede ir seguida de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R^1 es un grupo tal como -OH. Por lo tanto, un método para preparar compuestos de la invención implica el acoplamiento de los compuestos 1 y 2, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Métodos para preparar el compuesto 1 se describen en los Ejemplos. El compuesto 2 por lo general está disponible en el mercado o se puede preparar usando métodos que se conocen en la técnica.

Algunos compuestos de fórmula I, así como sus sales, también se puede preparar como se muestra en el Esquema II:

Esquema II

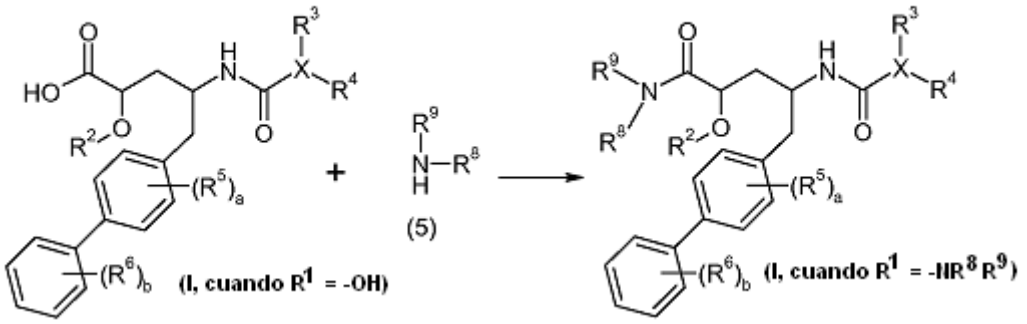


En la primera etapa, el compuesto 1 se acopla con el compuesto 3 y el compuesto 3 se acopla con el compuesto 4, en el que Y y Z reaccionan *in situ* para formar el resto R^3. Por ejemplo, cuando R^3 es $-C(O)NR^{22}R^{23}$, Y es -COOH y Z es $HNR^{22}R^{23}$. De forma alternativa, el compuesto 3 se acopla primero al compuesto 4, y el compuesto resultante se acopla a continuación con el compuesto 1. Al igual que el Esquema I, en casos en los que R^1 es un grupo tal como $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$, la etapa de acoplamiento puede ir seguida de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R^1 es un grupo tal como -OH. Por lo tanto, un método para preparar compuestos de la invención implica el acoplamiento de los compuestos 1, 2 y 3, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos 3 y 4 por lo general están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando métodos que se conocen en la técnica.

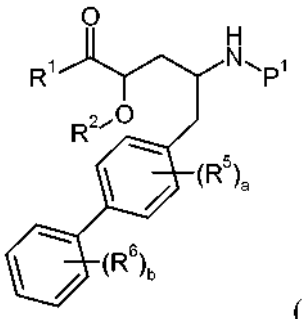
Los compuestos de fórmula I, así como sus sales, también se pueden preparar como se muestra en el Esquema III:
{Basándose en el Ejemplo 9}

Esquema III



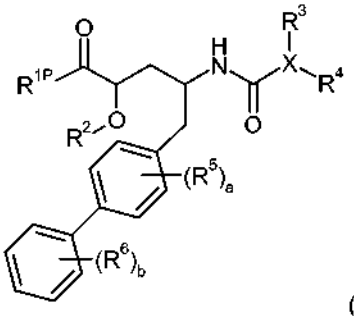
De nuevo, al igual que con los Esquemas I y II, se trata de una reacción de acoplamiento convencional entre un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es -OH y el compuesto 5, para producir un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es $-NR^8R^9$.

Se cree que ciertos compuestos intermedios que se describen en el presente documento son nuevos y en consecuencia, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención que incluyen, por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 o una sal de los mismos:



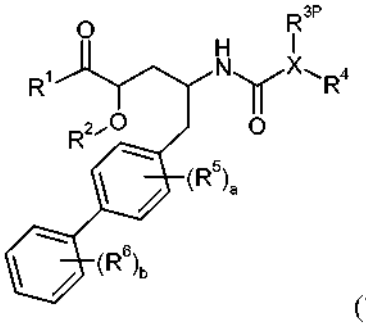
(1),

en la que P^1 es H o un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y t-butildimetilsililo; y R^1, R^2, R^5, R^6, a y b son como se han definido para la fórmula I. Otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 6 o una sal del mismo:



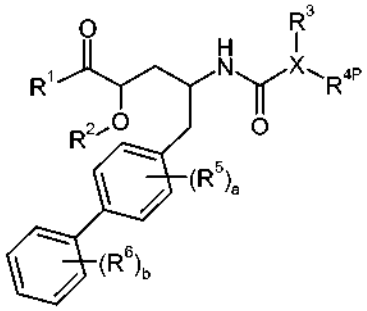
(6),

en la que R^{1P} se selecciona entre $-O-P^3$, $-NHP^2$, y $-NH(O-P^4)$; en la que P^2 es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. Otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 7 o una sal del mismo:



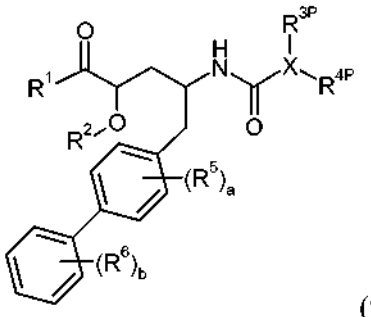
(7),

en la que R^{3P} se selecciona entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}-COO-P^3, y fenilo sustituido con -O-P^4; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, t-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. Además otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 8 o una sal del mismo:



(8),

en la que R^{4P} se selecciona entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. Además, otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 9 o una sal del mismo:



(9),

en la que R^{3P} se selecciona entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}-COO-P^3, y fenilo sustituido con -O-P^4; R^{4P} se selecciona entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^1, R^2, R^5, R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. Por lo tanto, otro método para preparar compuestos de la invención implica la desprotección de un compuesto de fórmula 1, 6, 7, 8, 9, o una sal del mismo.

Algunos detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción y otros métodos para preparar compuestos de la invención o compuestos intermedios representativos de los mismos se describen en los Ejemplos que se establecen a continuación.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de neprilisina (NEP), es decir, los compuestos son capaces de inhibir la actividad catalítica de la enzima. En otra realización, los compuestos no presentan actividad inhibitoria significativa de la enzima convertidora de angiotensina. Una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición (pK_i). El valor de pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación (K_i), que por lo general se indica en unidades molares. Los compuestos de la invención de interés en particular son los que tienen un pK_i para NEP superior o igual a la 6,0, en particular los que tienen un pK_i superior o igual a 7,0, e incluso más particularmente los que tienen un pK_i superior o igual a 8,0. En una realización, algunos compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo de 6,0-6,9; en otra realización, algunos compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo de 7,0-7,9; en otra realización adicional, algunos compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo de 8,0-8,9; y además en otra realización adicional, algunos compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo superior o igual a 9,0. Tales valores se pueden determinar mediante técnicas que se conocen bien en la técnica, así como en los ensayos que se describen en el presente documento.

Otra medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición aparente (CI_{50}), que es la concentración molar del compuesto que da como resultado una inhibición máxima media de conversión de sustrato por la enzima NEP. El valor de pCI_{50} es el logaritmo negativo en base 10 de la CI_{50}. Los compuestos de la invención que son de interés en particular, incluyen los que presentan un pCI_{50} para NEP superior o igual a aproximadamente 5,0. Algunos compuestos de interés también incluyen los que tienen un pCI_{50} para NEP ≥ a aproximadamente 6,0 o un pCI_{50} para NEP ≥ aproximadamente 7,0. En otra realización, algunos compuestos de interés tienen un pCI_{50} para NEP dentro del intervalo de aproximadamente 7,0-11,0; y en otra realización, dentro del intervalo de aproximadamente 8,0-11,0, tal como dentro del intervalo de aproximadamente 8,0-10,0.

En algunos casos se indica que algunos compuestos de la invención pueden poseer una actividad de inhibición de NEP débil. En tales casos, los expertos en la materia reconocerán que estos compuestos aún tienen utilidad como herramienta de investigación.

Ensayos a modo de ejemplo para determinar propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad de inhibición de NEP, se describen en los Ejemplos de incluyen a modo de ilustración y no de limitación, ensayos que miden la inhibición de NEP (que se describe en el Ensayo 1). Algunos ensayos secundarios útiles incluyen ensayos para medir la inhibición de ACE (que también se describen en el Ensayo 1) e inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (que se describe en Sulpizio *et al.* (2005) JPET 315:1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibitorias *in vivo* para ACE y NEP en ratas anestesiadas se describe en el Ensayo 2 (véase también Seymour *et al.* (1985) Hypertension 7 (Supl I): I-35-I-42 y Wigle *et al.* (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70: 1525-1528), en el que la inhibición de ACE se mide como el porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina I y la inhibición de NEP se mide como aumento de la producción del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) urinario.

Existen muchos ensayos *in vivo* que se pueden usar para determinar usos adicionales de los compuestos de la invención. El modelo de rata espontáneamente hipertensa consciente (SHR) es un modelo de hipertensión dependiente de renina, y se describe en el Ensayo 3. Véase también Intengan *et al.* (1999) Circulation 100 (22): 2267-2275 y Badyal *et al.* (2003) Indian Journal of Pharmacology 35: 349-362. El modelo de rata de sal de acetato de desoxicorticosterona consciente (sal de DOCA) es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que es útil para medir la actividad de NEP, y se describe en el Ensayo 4. 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) mencionado anteriormente). El modelo de sal de DOCA es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto ensayo para reducir la presión sanguínea así como para medir una capacidad de compuestos de ensayo para evitar o retrasar un aumento de la presión sanguínea. Modelo de rata hipertensa sensible a la sal de Dahl (DSS) es un modelo de hipertensión que es sensible a la sal dietética (NaCl), y se describen el Ensayo 5. Véase también Rapp (1982) Hypertension 4: 753-763. El modelo monocrotalino de rata de hipertensión pulmonar arterial descrito, por ejemplo, en Kato *et al.* (2008) J. Cardiovasc. Pharmacol. 51 (1): 18-23, es un indicador de confianza de la eficacia clínica para el tratamiento de hipertensión pulmonar arterial. Algunos modelos animales de insuficiencia cardiaca incluyen el modelo de rata DSS a la insuficiencia cardiaca y el modelo de fístula aorto-cava (derivación AV), el último de los cuales se describe, por ejemplo, en Norling *et al.* (1996) J. Amer. Soc. Nephrol. 7: 1038-1004. Otros modelos animales, tales como los ensayos de placa caliente, coletazo de la cola y formalina, se pueden usar para medir las propiedades analgésicas de los compuestos de la invención, así como del modelo de ligadura del nervio espinal (SNL) de dolor neuropático. Véase, por ejemplo, Malmberg *et al.* (1999) Current Protocols in Neuroscience 8, 9,1-8,9,15.

Se espera que algunos compuestos de la invención inhiban la enzima NEP en cualquiera de los ensayos que se han enumerado anteriormente, o ensayos de una naturaleza similar. Por lo tanto, los ensayos mencionados anteriormente son útiles para determinar el uso terapéutico de compuestos de la invención, por ejemplo, su uso como agentes antihipertensivos o agentes antidiarreicos. Otras propiedades y usos de compuestos de la invención se pueden demostrar usando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula I pueden ser fármacos así como profármacos activos. Por lo tanto, cuando se analiza la

actividad de compuestos de la invención, se entiende que cualquiera de tales profármacos puede no presentar la actividad esperada en el ensayo, pero se espera que presenten la actividad deseada una vez metabolizados.

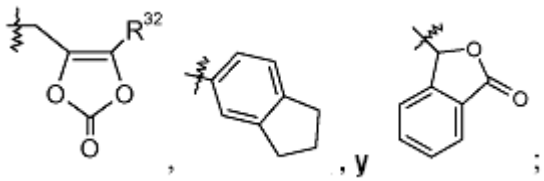
Se espera que algunos compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o prevención de atenciones médicas responsables de la inhibición de NEP. Por lo tanto, se espera que pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición de la enzima NEP o mediante el aumento de los niveles de sus sustratos peptídicos, se pueda tratar mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, mediante la inhibición de NEP, se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de péptidos endógenos que son metabolizados por NEP, tales como los péptidos natriuréticos, bombesina, bradiquininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. Por lo tanto, se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, en los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

En una realización de la invención, pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición de la enzima NEP, se tratan mediante la administración de un compuesto de la invención que está en su forma activa, es decir, un compuesto de fórmula I en la que R^1 se selecciona entre -OR^7 y -NR^8R^9, R^7 es H, R^8 es H o -OH, R^9 es H, y R^2-R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I.

En otra realización, pacientes se tratan mediante la administración de un compuesto que se metaboliza *in vitro* para formar un compuesto de fórmula I en la que R^1 se selecciona entre -OR^7 y -NR^8R^9, R^7 es H, R^8 es H o -OH, R^9 es H, y R^2-R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. En una realización a modo de ejemplo, pacientes se tratan mediante la administración de un compuesto que se metaboliza *in vitro* para formar un compuesto de fórmula III en la que R^1 es -OR^7 y R^7 es H.

En otra realización, pacientes se tratan mediante la administración de un compuesto de la invención que está en su forma de profármaco en el grupo R^1, es decir, un compuesto de fórmula I en la que:

R^1 es -OR^7; y R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



o

R^1 es -NR^8R^9; R^8 se selecciona entre -$OC(O)R^{14}$, -CH_2COOH, -O-bencilo, piridilo, y -$OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es H; o

R^1 es -NR^8R^9; R^8 se selecciona entre -$OC(O)R^{14}$, -CH_2COOH, -O-bencilo, piridilo, y -$OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o -$C(O)R^{17}$;

R^1 es -NR^8R^9; R^8 se selecciona entre H o -OH; y R^9 se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, y -$C(O)R^{17}$;

R^1 es -OR^7 y R^2 se toma junto con R^7 para formar -$CR^{18}R^{19}$-; o

R^1 es -NR^8R^9 y R^2 se toma junto con R^8 para formar -C(O)-;

y R^{10}, R^{12}-R^{17}, R^{31}, R^{32}, R^3-R^6, a, b, y X son como se han definido para la fórmula I. En una realización a modo de ejemplo, pacientes se tratan mediante la administración de un compuesto de la invención que está en su forma de profármaco en el grupo R^1 y tiene la fórmula III.

Enfermedades Cardiovasculares

Mediante la potenciación de los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y bradiquinina, se espera que algunos compuestos de la invención encuentren uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques *et al.* (1993) Pharmacol. Rev. 45: 87-146 y Dempsey *et al.* (2009) Amer. J. of Pathology 174 (3): 782-796. Algunas enfermedades cardiovasculares de interés en particular incluyen hipertensión e insuficiencia cardiaca. La hipertensión incluye, a modo de ilustración y no de limitación: hipertensión primaria, que también se denomina hipertensión esencial o hipertensión idiopática; hipertensión secundaria; hipertensión acompañada por enfermedad renal; hipertensión grave acompañada o no por enfermedad renal; hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión pulmonar arterial; e hipertensión resistente. La insuficiencia cardiaca incluye, a modo de ilustración y no de limitación: insuficiencia cardiaca congestiva; insuficiencia cardiaca aguda; insuficiencia cardiaca crónica, por ejemplo con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (también denominada insuficiencia cardiaca sistólica) o con conservación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (también denominada insuficiencia cardiaca diastólica); e insuficiencia cardiaca descompensada aguda y crónica, acompañada o no por enfermedad renal. Por lo tanto, una realización de la

invención encuentra puso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en particular hipertensión primaria o hipertensión pulmonar arterial, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Para el tratamiento de la hipertensión primaria, la cantidad terapéuticamente eficaz por lo general es la cantidad que es suficiente para reducir la presión sanguínea del paciente. Esto debería incluir hipertensión tanto de leve a moderada como hipertensión grave. Cuando se usa para tratar la hipertensión, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, angiotensina e inhibidores de enzima/neprilisina convertidora de angiotensina de acción doble, activadores y estimulantes de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2), vacunas de angiotensina-II, agentes antidiabéticos, agentes antilípidos, agentes antitrombóticos, antagonistas de receptor de AT_1 e inhibidores de antagonista de receptor de AT_1 de acción doble/neprilisina, antagonistas de receptor β_1-adrenérgico, antagonistas de receptor β-adrenérgico de acción doble/antagonistas de receptor α_1, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de enzimas convertidoras de endotelina, inhibidores de neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, dadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de fosfodiesterasa (específicamente inhibidores de PDE-V), agonistas de receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista de receptor AT_1, un bloqueador de canales de calcio, un diurético, o una combinación de los mismos, y se usa para tratar la hipertensión primaria. En otra realización en particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista de receptor AT_1, y se usa para tratar la hipertensión acompañada por enfermedad renal. Cuando se usa para tratar la hipertensión resistente, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la aldosterona sintasa.

Para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial, la cantidad terapéuticamente eficaz por lo general es la cantidad que es suficiente para reducir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son aumentar la capacidad de ejercicio de un paciente. Por ejemplo, en un entorno clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que aumentar la capacidad de un paciente para caminar cómodamente durante un periodo de 6 minutos (cubriendo una distancia de aproximadamente 20-40 metros). Cuando se usa para tratar la hipertensión pulmonar arterial, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de receptor α-adrenérgico, antagonistas de receptor β_1-adrenérgico, agonistas de receptor β_2-adrenérgico, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de prostaglandina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina y se usa para tratar la hipertensión pulmonar arterial.

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento de insuficiencia cardiaca, en particular insuficiencia cardiaca congestiva (incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva tanto sistólica como diastólica), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por lo general, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que suficiente para reducir la presión sanguínea y/o mejorar funciones renales. En un entorno clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que es suficiente para mejorar la hemodinámica cardiaca, como por ejemplo reducción de la presión de lavamiento, presión de la aurícula derecha, presión de llenado, y resistencia vascular. En una realización, el compuesto se administra como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar insuficiencia cardiaca, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de receptor de adenosina, agentes de interrupción de producto final de glicosilación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptor AT_1, antagonistas de receptor β_1-adrenérgico, antagonista de receptor β-adrenérgico/antagonistas de receptor α_1 de acción doble, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores de enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptor de endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, dadores de óxido nítrico, análogos de prostaglandina, inhibidores de PDE-V, activadores y estimulantes de la guanilato ciclasa soluble y antagonistas de receptor de vasopresina. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista de aldosterona, un antagonista del receptor β_1-adrenérgico, un antagonista del receptor AT_1, o un diurético, y se usa para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva.

Diarrea

Como inhibidores de NEP, se espera que algunos compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas endógena si por lo tanto tales compuestos pueden encontrar uso para el tratamiento de diarrea, incluyendo diarrea infecciosa y secretora/acuosa. Véase, por ejemplo, Baumer *et al.* (1992) Gut 33: 753-758; Farthing (2006) Digestive Diseases 24:47-58; y Marçais-Collado (1987) Eur. J. Pharmacol. 144 (2): 125-132. Cuando se usan para tratar diarrea, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más agentes anti diarreicos adicionales.

Enfermedades Renales

Mediante la potenciación de los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención aumenten la función renal (véase Chen *et al.* (1999) Circulation 100: 2443-2448; Lipkin *et al.* (1997) Kidney Int. 52: 792-801; y Dussaule *et al.* (1993) Clin. Sci. 84: 31-39) y encuentre en uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales. Algunas enfermedades renales de interés en particular incluyen nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, proteinuria, y en particular lesión renal aguda o y ciencia renal aguda (véase Sharkovska *et al.* (2011) Clin. Lab. 57: 507-515 y Newaz *et al.* (2010) Renal Failure 32: 384-390). Cuando se usa para tratar enfermedad renal, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1, y diuréticos.

Terapia preventiva

Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos natriuréticos, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles en terapia preventiva, debido a los efectos antihipertróficos y antifibróticos de los péptidos natriuréticos (véase Potter *et al.* (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191: 341-366), por ejemplo en la prevención de la evolución de la insuficiencia cardiaca después del infarto de miocardio, prevención de la reestenosis arterial después de angioplastia, prevención del engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de operaciones vasculares, prevención de aterosclerosis, y prevención de angiografía diabética.

Glaucoma

Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos natriuréticos, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar el glaucoma. Véase, por ejemplo, Diestelhorst *et al.* (1989) International Oftalmology 12: 99-101. Cuando se usan para tratar glaucoma, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más agentes antiglaucoma adicionales.

Alivio del dolor

Como inhibidores de NEP, se espera que compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas endógenas y por lo tanto tales compuestos pueden encontrar utilidad como analgésicos. Véase, por ejemplo, Roques *et al.* (1980) Nature 288: 286-288 y Thanawala *et al.* (2008) Current Drug Targets 9: 887-894. Cuando se usan para tratar dolor, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más fármacos antinociceptivos adicionales tales como inhibidores de aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la reabsorción de monoamina, relajantes musculares, antagonistas de receptor de NMDA, antagonistas de receptor opioide, antagonistas del receptor de serotonina $5\text{-}HT_{1D}$, y antidepresivos tricíclicos.

Otros usos

Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitusivos, así como encontrar utilidad en el tratamiento de hipertensión portal asociada con cirrosis hepática (véase Sansoe *et al.* (2005) J. Hepatol. 43: 791-798), cáncer (véase Vesely (2005) J. Investigative Med. 53: 360-365), depresión (véase Noble *et al.* (2007) Exp. Opin. Ther. Targets 11: 145-159), trastornos menstruales, parto pretérmino, preeclampsia, endometriosis, trastornos reproductores (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), y disfunción sexual masculina y femenina, que incluye disfunción eréctil masculina y trastorno de excitación sexual femenina. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (véase Pryde *et al.* (2006) J. Med. Chem. 49: 4409-4424), que a menudo se define como la dificultad o incapacidad de un paciente femenino para encontrar satisfacción en la expresión sexual. Esto ocurre una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos que incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno por dolor sexual. Cuando se usan para tratar tales trastornos, especialmente disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDE-V, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de receptor de estrógenos, andrógenos, y estrógenos. Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención tengan propiedades anti inflamatorias, y se espera que tengan utilidad como tal, en particular cuando se usan en combinación con estatinas.

Estudios recientes sugieren que NEP desempeña un papel en la regulación de la función nerviosa en diabetes deficiente en insulina y obesidad inducida por la dieta. Coppey *et al.* (2011) Neuropharmacology 60: 259-266. Por lo tanto, debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles para proporcionar protección a partir de la alteración nerviosa causada por diabetes u obesidad inducida por la dieta.

La cantidad del compuesto de la invención administrado por dosis o la cantidad total administrada al días se puede determinar previamente o se puede determinar basándose en un paciente individual teniendo en cuenta numerosos factores, que incluyen la naturaleza y la gravedad de la afición del paciente, la afección que se está tratando, la edad, peso, y salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles de farmacocinética y toxicología del compuesto y cualquier agente secundario que se está administrando, y similares. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosificación determinada previamente o una dosificación determinada por el médico que trata, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica. Por lo general, los pacientes que experimentan al tratamiento se controlarán basándose en la rutina para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, se pueden usar medidas de la presión sanguínea para determinar la eficacia del tratamiento. El médico que trata conoce bien y tiene una fácil disponibilidad de indicadores similares para otras enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento. El control continuo por el médico asegurará que se esté administrando la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento dado, así como que facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de valor en particular cuando también se están administrando agentes secundarios, ya que su selección, dosificación, y duración de la terapia también puede necesitar ajuste. Por lo tanto, el régimen de tratamiento y programa de dosificación se pueden ajustar durante el transcurso de la terapia de modo que se administre la cantidad más baja del agente activo que presente la eficacia deseada y, adicionalmente, esa administración continúa solamente siempre y cuando sea necesario para tratar de forma satisfactoria la enfermedad o afección médica.

Herramientas de investigación

Dado que algunos compuestos de la invención poseen actividad de inhibición enzimática de NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicos que tienen una enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades en las que la enzima NEP o sus sustratos peptídicos desempeñan un papel. En tales estudios se puede usar cualquier sistema o muestra biológicos que tengan una enzima NEP que se pueden realizar ya sea *in vitro* o *in vivo.* Algunos sistemas o muestras biológicos representativos 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, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, con los mamíferos siendo de interés en particular. En una realización en particular de la invención, la actividad enzimática de NEP en un mamífero se inhibe mediante la administración de una cantidad que inhibe NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación para realizar ensayos biológicos usando tales compuestos.

Cuando se usan como una herramienta de investigación, un sistema o muestra biológico que comprende una enzima NEP por lo general se pone en contacto con una cantidad que inhibe la enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de exponer el sistema o muestra biológicos al compuesto, los efectos de inhibición de la enzima NEP se determinan usando métodos y equipo convencionales, tal como mediante la medida de la unión a receptores en un ensayo de unión o midiendo cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición incluye poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración *i.p., p.o, i.v., s. c., o* inhalada, etc.. Esta etapa determinante puede implicar la medida de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). La medida de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en el sistema o muestra biológicos usando métodos y equipos convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y cambios mediados por medida de sustrato o producto enzimático en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad que inhibe la enzima NEP. Por lo general, la etapa determinante implica la determinación de los efectos de inhibición de la enzima NEP.

Además, algunos compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por lo tanto también son útiles en ensayos de identificación sistemática para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen actividad de inhibición de NEP. De este modo, un compuesto de la invención se usa como un patrón 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 tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si fuera el caso. Por ejemplo, los datos de pK_i para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se compara con los datos del pK_i para un compuesto de la invención para identificar los compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen un valor de pK_i aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si fuera el caso. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la regeneración de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) y el análisis de datos de ensayo para identificar compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, un compuesto de ensayo se puede evaluar en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor del ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor del ensayo; en el que la etapa (a) se realiza antes, después o de forma simultánea

con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor del ensayo de la etapa (a) con el segundo valor del ensayo de la etapa (b). Algunos ensayos biológicos a modo de ejemplo incluyen un ensayo de inhibición enzimática de NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

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

Por consiguiente, 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 y/o de formulación si se desea. Cuando se discuten algunas composiciones, el "compuesto de la invención" también se pueden mencionar en el presente documento como el "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tales como el vehículo. Por lo tanto, se entiende que la expresión "agente activo" incluye compuestos de fórmula I así como sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de ese compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención por lo general contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia reconocerán que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como en composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para administración múltiple para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz. Por lo general, la composición contendrá aproximadamente un 0,01-95% en peso de agente activo, que incluye, aproximadamente un 0,01-30% en peso, tal como aproximadamente un 0,01-10% en peso, con la cantidad real dependiendo de la formulación en sí misma, la vía de administración, la frecuencia de dosificación, etc.. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente un 5-70% en peso, o aproximadamente un 10-60% en peso de agente activo.

En las composiciones farmacéuticas de la invención se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo excipiente en particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se está usando para tratar a un paciente en particular o tipo de afección o patología médica. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración en particular está bien dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, en el mercado están disponibles vehículos o excipientes usados en tales composiciones. A modo de ilustración adicional, algunas técnicas convencionales de formulación se describen 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).

Algunos ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tales como celulosa microcristalina, ay sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de 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 oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en composiciones farmacéuticas.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas se preparan mezclando o combinando minuciosa e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. A la mezcla combinada uniformemente resultante a continuación se le puede dar forma o cargar en comprimidos, sufras, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y similares usando métodos y equipo convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración oral. Algunas composiciones para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, obleas, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un medio líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite; elixires o jarabes; y similares; cada una conteniendo una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando se destinan a administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), por lo general, la composición comprenderá el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Algunas formas de dosificación sólida también pueden comprender: cargas o diluyentes, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y/o carbonato sódico; agentes para retraso de la 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 talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes de tamponamiento.

En las composiciones farmacéuticas, también pueden estar presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Algunos agentes de revestimiento a modo de ejemplo para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, y similares. Algunos ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamin tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Algunas composiciones también se pueden formular para proporcionar liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes de opacidad y se pueden formular de modo que liberen solamente el agente activo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen sustancias polimerizar y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Algunas formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Por lo general, las formas de dosificación líquida comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Algunas suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando se destinan para administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente separada adecuada para la dosificación de un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir en efecto terapéutico deseado ya sea solos o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración inhalada, y por lo general estarán en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administran generalmente usando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, inhalador de polvo seco, o de dosis medida. Algunos dispositivos nebulizadores producen una corriente de ahí de alta velocidad que hace que la composición se pulverice como una bruma que se lleva al tracto respiratorio de un paciente. Una formulación de nebulizador a modo de ejemplo comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Algunos inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en una corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco a modo de ejemplo comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poli-láctico, polilactida-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Algunos inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propulsor comprimido. Una formulación de dosis medida a modo de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propulsor licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Algunos componentes opcionales de tales formulaciones incluyen cosolventes, tales como etanol

o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina, y lauril sulfato sódico. Tales composiciones por lo general se preparan mediante la adición de hidrofluoroalcano refrigerado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si estuviera presente) y el tensioactivo (se estuviera presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y a continuación se combina con el propulsor. Como alternativa, una formulación de suspensión se puede preparar mediante secado por pulverización de un revestimiento de tensioactivo en partículas micronizadas del agente activo. A continuación, la formulación se carga en una lata de aerosol, que forma una parte del inhalador.

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

Algunos compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica usando sistemas de administración transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, y se puede incorporar en un parche o sistema de administración similar. Algunos excipientes adicionales que incluyen agentes de gelificación, emulgentes y tampones, se pueden usar en tales composiciones transdérmicas si se desea.

Agentes Secundarios

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como el único tratamiento de una enfermedad o se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales para obtener el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, en una realización, algunas composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender adicionalmente uno o más fármacos (también denominados "agente o agentes secundarios"). Tales agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica, e incluyen antagonistas de receptor de adenosina, antagonistas de receptor α-adrenérgico, antagonistas de receptor β_1-adrenérgico, agonistas de receptor β_2-adrenérgico, antagonista de receptor β-adrenérgico/antagonistas de receptor α_1 de acción doble, agentes de interrupción de producto final de glicosilación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y enzima convertidora de angiotensina de acción doble/inhibidores de neprilisina, activadores y estimulantes de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de receptor AT_1 y antagonista de receptor AT_1/inhibidores de neprilisina de acción doble y bloqueadores de receptor de angiotensina multifuncionales, antagonistas de receptor de bradiquinina, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de enzima convertidora de endotelina, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de receptor de estrógenos, inhibidores de reabsorción de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina, dadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de receptor de d-aspartato de de N-metilo, agonistas de receptor de opioides, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina, bloqueador de canales de calcio, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de receptor de vasopresina, y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos específicos de estos agentes se detallan en el presente documento.

Por consiguiente, en otro aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la composición también se pueden incluir, un tercer, cuarto, etc., agentes activos. En terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la

invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad administrada por lo general en monoterapia.

Los compuestos de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cara a la gente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente de forma simultánea o en momentos separados. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando métodos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición por lo general se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. A continuación la mezcla física se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las vías que se describen en el presente documento.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente en conjunto antes de su administración pero se administran de forma simultánea o en momentos separados como composiciones separadas. Tales composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar en conjunto en un kit. Cuando se administra en momentos separados, el agente secundario por lo general se administrará menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, variando en cualquier parte de forma simultánea con la administración del compuesto de la invención a aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se denomina administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral de forma simultánea o secuencial con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido para cada agente activo, en la que secuencial puede hacer referencia a que se está administrando inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún momento predeterminado más tarde (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). También se contempla que el agente secundario se puede administrar más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Como alternativa, la combinación se puede administrar mediante vías de administración diferentes, 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 que se establecen en el presente documento, en cantidades suficientes para realizar los métodos de la invención. La primera forma de clasificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación en conjunto comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica en un paciente.

Cuando se incluyen, el agente o agentes secundarios están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de modo que por lo general se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministran con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, farmacéuticamente aceptables, etc.. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico que se ha esterificado. Por lo tanto, se pretende que los agentes secundarios enumerados en el presente documento incluyan todas estas formas, y estén disponibles en el mercado o se puedan preparar usando métodos y reactivos convencionales.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de adenosina, ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina, y tonapofilina.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor α-adrenérgico, ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, doxazosina, prazosina, tamsulosina, y terazosina.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un antagonista de receptor β_1-adrenérgico ("β_1-bloqueadores"). Algunos β_1-bloqueadores representativos incluyen, pero no se limitan a, 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, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el β_1-antagonista se selecciona entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de los mismos. Por lo general, el β_1-bloqueador también se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 2-900 mg por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor β_2-adrenérgico, ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol, y similares. Por lo general, el agonista de receptor β_2-adrenérgico se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 0,05-500 µg por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un destructor de producto final de glicosilación avanzada (AGE), ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, alagebrium (o ALT-711), y TRC4149.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, eplerenona, espironolactona, y combinaciones de los mismos. Por lo general, el antagonista de aldosterona se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 5-300 mg al día.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, bestatina y PC 18 (2-amino-4-metilsulfonil butano tiol, metionina tiol).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE). Algunos inhibidores de ACE representativos incluyen, pero no se limitan a, acuprilo, alaceprilo, benazeprilo, benazeprilat, captoprilo, ceranaprilo, cilazaprilo, delaprilo, enalaprilo, enalaprilat, fosinoprilo, fosinoprilat, imidaprilo, lisinoprilo, moexiprilo, monoprilo, moveltiprilo, pentoprilo, perindoprilo, quinaprilo, quinaprilat, ramiprilo, ramiprilat, acetato de saralasina, espiraprilo, temocaprilo, trandolaprilo, zofenoprilo, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el inhibidor de ACE se selecciona entre: benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, ramiprilo, y combinaciones de los mismos. Por lo general, el inhibidor de ACE se administrará en una patria suficiente para proporcionar de aproximadamente 1-150 mg al día.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de encima convertidora de angiotensina/neprilisina (ACE/NEP) de acción doble, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limita: AVE-0848 (ácido *(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-carboxílico); AVE-7688 (ilepatrilo) y su compuesto precursor; también se pueden incluir BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3*(S)*-[3-fenil-2*(S)*-sulfanil-propionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1*(S)*-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2*(S)*-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotrilo; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3*(S)*-metil-2*(S)*-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2*(S)*-(2-morfolinacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2*(S)*-(mercaptometil)-3*(R)*-fenil-butil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2*R*,4*R*)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1*(S)*-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotrilo, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un activador o estimulante de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2).

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con una vacuna de angiotensina-II, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a ATR12181 y CYT006-AngQb.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, ejemplo representativo de los cuales incluyen, pero no se limita: cumarinas tales como warfarina; heparina; e inhibidores directos de trombina tales como argatrobán, bivalirudina, dabigatrán, y lepirudina.

En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Algunos agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables así como fármacos eficaces por vía oral, y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de fármacos inyectables incluyen, pero no se limitan a, insulina y derivados de insulina. Algunos ejemplos de fármacos eficaces por vía oral incluyen, pero no se limitan a: biguanidas tales como metformina; antagonistas de glucagón; inhibidores de la α-glucosidasa tales como acarbosa y miglitol; inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV) tales como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, y vildagliptina; meglitinidas tales como repaglinida; oxadiazolidindionas; sulfonilureas tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, y tolazamida; tiazolidindionas tales como pioglitazona y rosiglitazona; y combinaciones de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con tratamientos antidiarreicos. Algunas opciones de tratamiento representativas incluyen, pero no se limitan a, soluciones para rehidratación oral (ORS), loperamida, difenoxilato, y subsalicilato de bismuto.

En otra realización más, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antiglaucoma. Algunos agentes antiglaucoma representativos incluyen, pero no se limitan a: agonistas α-adrenérgicos tales como brimonidina; antagonistas de receptor β_1-adrenérgico; β_1-bloqueadores tópicos tales como betaxolol, levobunolol, y timolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, brinzolamida, o dorzolamida; agonistas colinérgicos tales como cevimelina y DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos tales como pilocarpina; y análogos de prostaglandina.

En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antilípidos. Algunos agentes antilípidos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) tales como anacetrapib, dalcetrapib, y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antitrombótico. Algunos agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero no se limitan a: aspirina; agentes antiplaquetarios tales como clopidogrel, prasugrel, y ticlopidina; heparina, y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT_1, también conocidos como bloqueadores del receptor de tipo 1 de angiotensina II (ARB). Algunos ARB representativos incluyen, pero no se limitan a, abitesartán, azilsartán (por ejemplo, azilsartán medoxomilo), bencillosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximilo, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartán medoxomilo), opomisartán, pratosartán, ripisartán, saprisartán, saralasina, sarmesina, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el ARB se selecciona entre azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y combinaciones de los mismos. Algunas sales y/o profármacos a modo de ejemplo incluyen candesartán cilexetilo, mesilato de eprosartán, sal potásica de losartán, y olmesartán medoxomilo. Por lo general, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 4-600 mg por dosis, con dosificaciones diarias a modo de ejemplo que varían de 20-320 mg al día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un agente de acción doble, tal como un inhibidor de antagonista del receptor AT_1/inhibidor de neprilisina (ARB/NEP), ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, compuestos que se describen en las Publicaciones de Estados Unidos N^{os} 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti *et al.* presentadas el 23 de abril de 2008, tal como el compuesto, ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-il-metil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con bloqueadores de receptor de angiotensina multifuncionales como se describe en Kurtz y Klein (2009) Hypertension Research 32: 826-834.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de bradiquinina, por ejemplo, icatibant (HOE-140). Se espera que esta terapia de combinación pueda presentar la ventaja de prevenir el angioedema u otras consecuencias no deseadas de niveles elevados de bradiquinina.

En una realización, compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de canales de calcio. Algunos bloqueadores de canales de calcio representativos incluyen, pero no se limitan a, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclana, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el bloqueador de canales de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo, y combinaciones de los mismos. Por lo general, el bloqueador de canales de calcio se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 2-500 mg por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de quimasa, tales como TPC-806 y 2-(5-formilamino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il)-N-[{3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi)}-2-heptil]acetamida (NK3201).

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético. Algunos diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de anhidrasa carbónica tales como

acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de bucle, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida, y xipamida, así como diuréticos distintos de sulfonamida tales como ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos moderadores de potasio, que incluyen antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, e inhibidores de canales de Na^+ tales como amilorida y triamtereno; tiazida y diuréticos similares a tiazida tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida, y triclorometiazida; y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el diurético se selecciona entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 5-50 mg al día, más habitualmente 6-25 mg al día, con dosificaciones comunes que son 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg al día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de enzima convertidora de endotelina (ECE), ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, fosforamidón, CGS 26303, y combinaciones de los mismos.

En una realización en particular, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de endotelina. Algunos antagonistas de receptor de endotelina representativos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas selectivos de receptor de endotelina que influyen en receptores de endotelina A, tales como avosentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123, clazosentán, darusentán, sitaxentán, y zibotentán; y antagonistas dobles de receptor de endotelina que influyen en receptores tanto de endotelina A como B, tales como bosentán, macitentán, tezosentán).

En otra realización más, un compuesto de la invención se administra en combinación con uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que también se conocen como estatinas. Algunas estatinas representativas incluyen, pero no se limitan a, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de monoamina, ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina tales como atomoxetina, buproprión y el metabolitos de buproprión, hidroxibuproprión, maprotilina, reboxetina, y viloxazina; inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI) tales como citalopram y el metabolitos de citalopram, desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolitos de fluoxetina desmetilo, norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolitos de sertralina, demetilsertralina; inhibidores de la reabsorción doble de serotonina-norepinefrina (SNRI) tales como bicifadina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona, y venlafaxina; y combinaciones de los mismos.

En otra realización, compuestos de la invención se administran en combinación con un relajante muscular, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un péptido o análogo natriurético, ejemplos de los cuales incluyen pero no se limitan a: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, y compuestos que se describen en Ogawa *et al*. (2004) J. Biol. Chem. 279: 28625-31. Estos compuestos también se denominan agonistas del receptor-A de péptido natriurético (NPR-A). En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de eliminación de péptido natriurético (NPR-C) tal como SC-46542, cANF (4-23), y AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10: 1949-52). Por ejemplo, AP-811 ha mostrado sinergia cuando se combina con el inhibidor de NEP, tiorfano (Wegner (1995) Clin. Exper. Hypert. 17: 861-876).

En otra realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Algunos inhibidores de NEP representativos incluyen, pero no se limitan a: AHU-377; candoxatrilo; candoxatrilat; dexecadotrilo (éster de bencilo de (+)-N-[2*(R)*-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido *(S)*-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster de bencilo de N-[9*(R)*-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclodecan-2*(S)*-ilcarbonil]-4*(R)*-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico que se describen en el documento de patente WO 2006/027680 de Hepworth *et al.* (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2*(R)*-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotrilo; fosforamidón; retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 (*(S)*-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-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 (éster de etilo de N-[2*(S)*-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-

alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenil-propil]amino]heptanoico); tiorfano y su profármaco racecadotrilo; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino] ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propil-carbamoil]-ciclopentilmetil}-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido *(R)*-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster de etilo del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento de patente WO 2007/056546); daglutrilo [ácido (3*S*,2'*R*)-3-11-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en el documento de patente WO 2007/106708 de Khder *et al.* (Novartis AG); y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el inhibidor de NEP se selecciona entre AHU-377, candoxatrilo, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidón, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutrilo, que también tiene actividad tanto como un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE) como de NEP. También se pueden usar otros compuestos de ECE/NEP de acción doble. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 20-800 mg al día, con dosificaciones diarias habituales que varían de 50-700 mg al día, más habitualmente de 100-600 o 100-300 mg al día.

En una realización, compuestos de la invención se administra en combinación con un dador de óxido nítrico, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, nicorandilo; nitratos orgánicos tales como tetranitrato de pentaeritritol; y sidnoniminas tales como linsidomina y molsidomina.

En otra realización más, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Algunos AINE representativos incluyen, pero no se limitan a: acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, aloxiprina, anirolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofeno, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el AINE se selecciona entre etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos.

En una realización, algunos compuestos de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor de d-aspartato de de N-metilo (NMDA), ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, ketobemidona, memantina, metadona, etc..

En otra realización más, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de opioides (también denominados analgésicos opioides). Algunos agonistas de receptor de opioides representativos incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfano, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista del receptor opioide se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

En una realización en particular, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE-V. Algunos inhibidores de PDE-V representativos incluyen, pero no se limitan a, avanafilo, lodenafilo, mirodenafilo, sildenafilo (Revatio®), tadalafilo (Adcirca®), vardenafilo (Levitra®), y udenafilo.

En otra realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (también denominados análogos de prostanoides o prostaciclina). Algunos análogos de prostaglandina representativos incluyen, pero no se limitan a, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost, y treprostinilo, con bimatoprost, latanoprost, y tafluprost siendo de interés en particular.

En otra realización más, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de prostaglandina, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, bimatoprost, latanoprost, travoprost, etc..

Los compuestos de la invención también se deben administrar en combinación con un inhibidor de renina, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, aliskireno, enalkireno, remikireno, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción selectiva de serotonina (SSRI). Algunos SSRI representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolitos de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolitos de fluoxetina desmetilo norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolitos de sertralina demetilsertralina, y combinaciones de los mismos.

En una realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de 5-HT_{1D} serotonina, ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, triptanos tales como almotriptano, avitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano rizatriptano, sumatriptano, y zolmitriptano.

En una realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de canales de calcio, ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletinal, oxcarbazepina, fenitoína, y combinaciones de los mismos.

En una realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un estimulante o activador de la guanilato ciclasa soluble, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, ataciguat, riociguat, y combinaciones de los mismos.

En una realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico (TCA), ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, amitriptilina, amitriptilinóxido, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, imipraminóxido, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, y combinaciones de los mismos.

En una realización, algunos compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de vasopresina, ejemplos de los cuales incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, conivaptano y tolvaptano.

Algunos agentes terapéuticos secundarios combinados también pueden ser útiles en terapia de combinación adicional con compuestos de la invención. Por ejemplo, algunos compuestos de la invención se pueden combinar con un diurético y un ARB, o un bloqueador de canales de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueador de canales de calcio y una estatina. Algunos ejemplos específicos incluyen, una combinación del inhibidor de ACE enalaprilo (en la forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa con la marca comercial Vaseretic®, o una combinación del bloqueador de canales de calcio amlodipina (en la forma de sal de besilato) y el ARB olmesartano (en la forma de profármaco de medoxomilo), o una combinación de un bloqueador de canales de calcio y una estatina, todos también se pueden usar con los compuestos de la invención. Otros agentes terapéuticos tales como agonistas del receptor α_2-adrenérgico y antagonistas de receptor de vasopresina también pueden ser útiles en terapia de combinación. Algunos agonistas del receptor α_2-adrenérgico a modo de ejemplo incluyen clonidina, dexmedetomidina, y guanfacina.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Formulación de Cápsulas de Gelatina Dura a modo de Ejemplo Para Administración Oral

Un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio se mezclan minuciosamente. La composición resultante se carga a continuación en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). De forma alternativa, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla minuciosamente con anidan (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). A continuación, la mezcla se pasa a través de un tamiz de Estados Unidos de malla Nº 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

De forma alternativa, un compuesto de la invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio se mezclan minuciosamente, y se procesa como se ha descrito anteriormente.

Formulación de Cápsula de Gelatina a modo de Ejemplo Para Administración Oral

Un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla minuciosamente con monooleato de polioxietileno y sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). A continuación, la mezcla se carga en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula). De forma alternativa, un compuesto de la invención (70 mg) y un agente secundario (30 mg) se mezclan minuciosamente con monooleato de polioxietileno y sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg), y la mezcla resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (400 mg de composición por cápsula).

De forma alternativa, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla minuciosamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). A continuación, la mezcla se carga en una cápsula de gelatina dura (Tamaño Nº 1, Color Blanco, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación de Comprimido a modo de Ejemplo Para Administración Oral

Un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz de Estados Unidos de malla Nº 20 y se mezclan minuciosamente. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50-60 ºC y se pasan a través de un tamiz de Estados Unidos de malla Nº 16. Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de una solución al 10% en agua estéril) se mezcla con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg), y talco (1 mg), y a continuación esta mezcla se pasa a través de un tamiz de Estados Unidos de malla Nº 16. A continuación, el carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco se añaden a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina para formar comprimidos para proporcionar un comprimido que pesa 100 mg.

De forma alternativa, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla minuciosamente con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio pirolítico (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). A continuación, la mezcla se comprime en una máquina para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

De forma alternativa, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla minuciosamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). A continuación, la mezcla se comprime para formar un comprimido con una sola ranura (600 mg de composición por comprimido).

De forma alternativa, un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla minuciosamente con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se muele hasta un polvo fino. A continuación, celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan con la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar comprimidos (100 mg del compuesto de la invención por comprimido).

Formulación de Suspensión a modo de Ejemplo Para Administración Oral

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg del compuesto de la invención por 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Agentes Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Formulación Líquida a modo de Ejemplo Para Administración Oral

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

Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de $NaHCO_3$ al 5%, con o sin ciclodextrina.

Formulación Inyectable a modo de Ejemplo Para Administración mediante Inyección

Un compuesto de la invención (0,2 g) se mezcla con solución tampón de acetato sódico 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N, si fuera necesario, y a continuación se añade agua suficiente para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. A continuación, la mezcla se filtra a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros) para proporcionar una solución estéril adecuada para administración mediante inyección.

Composiciones a modo de Ejemplo para Administración mediante Inhalación

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

De forma alternativa, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersan una solución preparada mediante la disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca por pulverización y a continuación se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 1,5 µm. La composición micronizada a continuación se carga en cartuchos a la inhalación de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra con el inhalador.

De forma alternativa, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica (125 ml) tamponada 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 mediante la adición lentamente de acuoso NaOH 1 N. La solución se administra usando un dispositivo de nebulización que proporciona de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno a menos que se indique de forma específica.

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

AcOH	ácido acético
$(Boc)_2O$	bicarbonato de di-*t*-butilo
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dnp	2,4-dinitrofenilo
EDCI	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
Et_3N	trietilamina
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1 il)uronio
HCTU	hexafluorofosfato de (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio)
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1piperazinetanosulfónico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
LiHMDS	hexametil disilazida de litio
Mca	(7-metoxicumarin-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
SilicaCat®DPP-Pd	catalizador de difenilfosfina paladio (II) basado en sílice
SilicaCat®Pd(0)	catalizador de paladio (0) basado en sílice
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

A menos que se indique de otro modo, 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 atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique de otro modo. la evolución de las reacciones se controlan mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC anal.), y espectrometría de masas, cuyos detalles se proporcionan ejemplos específicos. Algunos disolventes usados en la HPLC analítica fueron los que siguen a continuación: el disolvente A fue H_2O al 98%/MeCN al 2%/1,0 ml/l de TFA; el disolvente B fue MeCN al 90%/H_2O al 10%/1,0 ml/l de TFA.

Las reacciones se trataron como se describe específicamente en cada preparación por ejemplo; habitualmente algunas mezclas reacción se purificaron por extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y precipitación. Además, algunas mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria por HPLC preparativa, por lo general usando rellenos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. Por lo general, la evolución de las reacciones se midió mediante espectrometría de masas con cromatografía líquida (LCMS). La caracterización de isómeros se realizó mediante espectroscopía de efecto Overhauser Nuclear (NOE). La caracterización de los productos de reacción se realizó de forma rutinaria mediante espectrometría de masas y RMN ^{1}H. Para la medida de RMN, las muestras se disolvieron en disolventes deuterado (CD_3OD, $CDCl_3$, o DMSO-d_6), y los espectros de RMN ^{1}H se adquirieron con un instrumento Gemini 2000 de Varian (400 MHz) en condiciones convencionales de observación. La identificación por espectrometría de masas de dos compuestos por lo general se realizó usando un método de ionización por electronebulización (ESMS) con un instrumento EX modelo API 150 de Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento de LC/MSD modelo 1200 de Agilent (Palo Alto, CA).

Preparación 1

Oxodiperoximolibdeno(piridina)(triamida hexametilfosfórica)

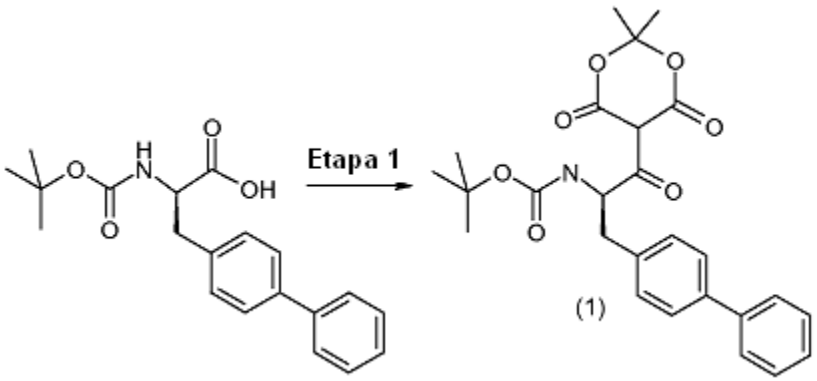
$MoO_3 \rightarrow MoO_5 \blacksquare H_2O \blacksquare (Me_2N)_3PO \rightarrow MoO_5 \blacksquare (Me_2N)_3PO \rightarrow MoO_5 \blacksquare Py \blacksquare (Me_2N)_3PO$

Se combinaron óxido de molibdeno (MoO_3; 30 g, 0,2 mol) y peróxido de hidrógeno al 30% (150 ml), con agitación. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite equilibrado a 40 ºC y se calentó hasta que la temperatura interna alcanzó 35ºC. El baño de calentamiento a continuación se retiró y se sustituyó con un baño de agua para controlar la reacción ligeramente exotérmica de modo que se mantuvo una temperatura interna de 35-40 ºC. Después del período de exotérmico inicial (~ 30 minutos), el recipiente de reacción se devolvió al baño de aceite a 40 ºC y se agitó durante un periodo total de 3,5 horas para formar una solución de color amarillo con una pequeña cantidad de sólido de color blanco suspendido. Después de enfriar a 20 ºC, la solución se filtró y el filtrado resultante de color amarillo se enfrió a 10 ºC (baño de hielo con agitación) y se añadió triamida hexametilfosfórica ($(Me_2N)_3PO$; HMPA; 37,3 g, 0,2 mol) gota a gota durante 5 minutos, dando como resultado la formación de un precipitado cristalino de color amarillo. La agitación se continuó durante un periodo total de 15 minutos a 10 ºC, y el producto se filtró y se prensó en seco. Después de 30 minutos al vacío, la torta de filtro se combinó con MeOH (20 ml) y se agitó a 40 ºC. Se añadió MeOH adicional lentamente hasta que los sólidos se disolvieron. La solución saturada se enfrió en el refrigerador, proporcionando un sólido de color amarillo (que apareció en forma de agujas). La masa sólida se rompió físicamente, se filtró y se lavó con MeOH frío (20-30 ml) para producir oxodiperoximolibdeno(agua) (triamida hexametilfosfórica) (MoO_5H_2OHMPA, 46-50 g).

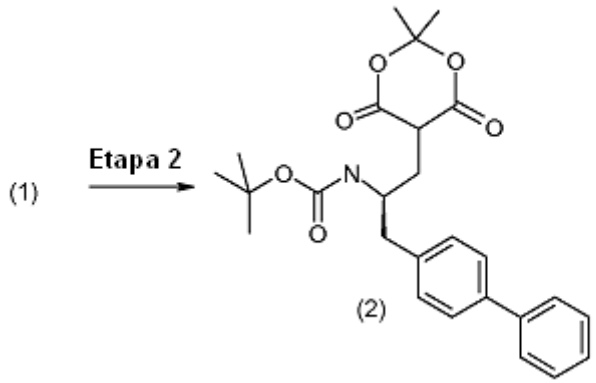
$MoO_5 \cdot H_2O \cdot$HMPA se secó sobre óxido fosforoso en un desecador de vacío, protegido de la luz, durante 24 horas a 0,2 mm de Hg para producir un sólido de color amarillo en cierto modo higroscópico, $MoO_5 \cdot$HMPA. $MoO_5 \cdot$HMPA (36,0 g, 0,1 mol) se disolvió en THF (150 ml) y la solución se filtró para retirar cualquier precipitado. El filtrado se agitó a continuación a 20 ºC a la vez que se añadía piridina seca (8,0 g, 0,1 mol) durante 10 minutos. El producto de color amarillo, cristalino se recogió, se lavó con THF seco (25 ml) y éter anhidro (200 ml) y se secó en un desecador de vacío (1 hora, 0,2 mm de Hg) para producir el compuesto del título, oxodiperoximolibdeno(piridina)(triamida hexametilfosfórica) ($MoO_5 \cdot Py \cdot$HMPA) en forma de un sólido de color amarillo finamente dividido (36-38 g).

Preparación 2

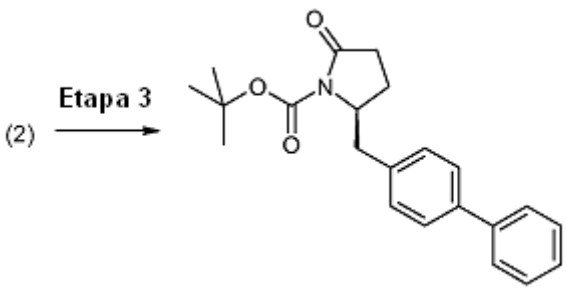
Éster de t-Butilo del Ácido (S)-2-Bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidin-1-carboxílico



A una solución agitada de ácido *(R)*-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilaminopropiónico (50 g, 146,5 mmol), ácido de Meldrum (23,3 g, 161,1 mmol) y DMAP (27,8 g, 227 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 161,1 mmol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 ºC durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, periodo tras el cual precipitaron cristales diminutos de diciclohexilurea. Después de la filtración, la mezcla se lavó con $KHSO_4$ al 5% (4 x 200 ml), NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ durante una noche. La solución resultante se evaporó para dar el compuesto 1 en bruto (68 g) en forma de un sólido de color amarillo claro). LC-MS: $[M^+Na]$: 490, $[2M^+Na]$: 957.



A una solución del compuesto 1 en bruto (68 g, 146,5 mmol) en DCM anhidro (1000 ml) se añadió AcOH (96,8 g,1,6 mol) a -5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -5 ºC durante 0,5 horas, a continuación se añadió $NaBH_4$ (13,9 g, 366 mmol) en porciones pequeñas durante 2 horas. Después de agitar durante otra hora a -5 ºC, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) a continuación con agua (2 x 300 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó para dar el compuesto 2 en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 2 purificado (46 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: $[M^+Na]$: 476, $[2M^+Na]$: 929.

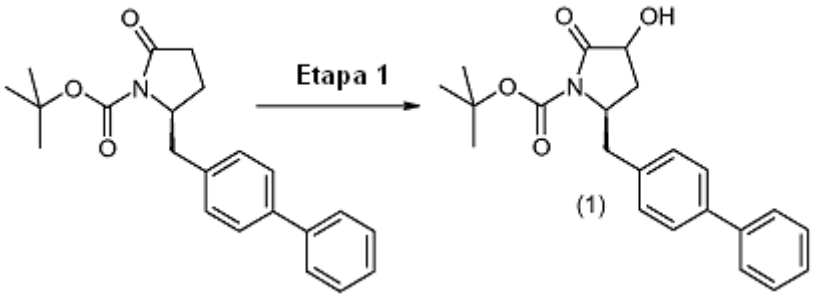


Una solución agitada del compuesto 2 purificado (46 g, 101 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para producir el compuesto del título (27 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

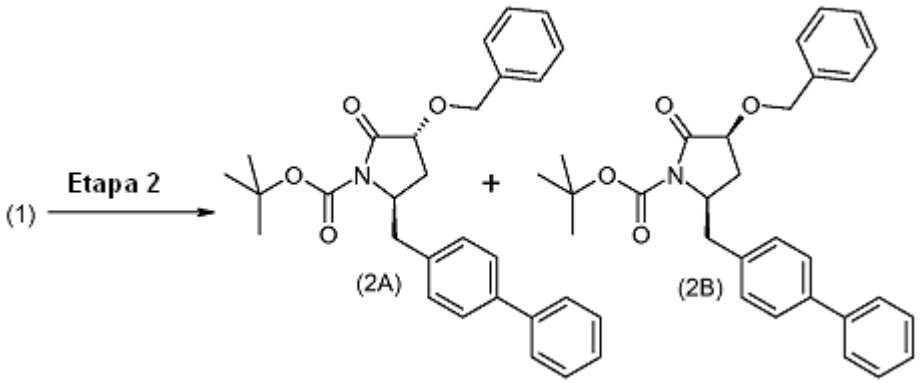
LC-MS: [M^+Na]: 374, [$2M^+Na$]: 725 ; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64-7,62 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,27-3,89 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H),2,48-2,42 (m, 2H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,66 (s,9H).

Preparación 3

Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico y Éster de Etilo del Ácido *(2R,4S)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



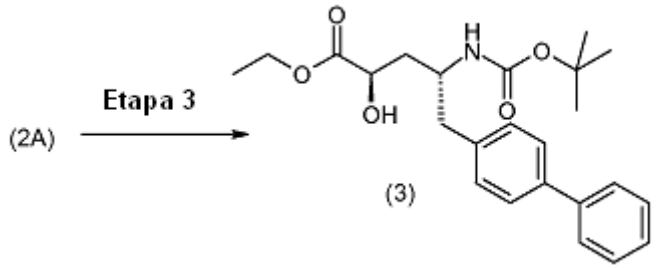
Etapa 1: A una solución agitada de éster de *t*-butilo del ácido *(S)*-2-bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidin-1-carboxílico (4,4 g, 12,4 mmol) en THF anhidro (70 ml) se añadió una solución de LiHMDS 1 M en THF (28 ml) durante 15 minutos a -65 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a -65 ºC, se añadió oxodiperoximolibdeno(piridina)(hexametilfosforictriamida) (9 g, 18,6 mmol). La mezcla se agitó durante otras 2 horas a -35 ºC, a continuación se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (60 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml x 3) y NaCl acuoso saturado (60 ml x 2), después se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para producir el compuesto 1 en forma de un sólido de color blanco (1,8 g). LC-MS: [2M+Na]: 757.



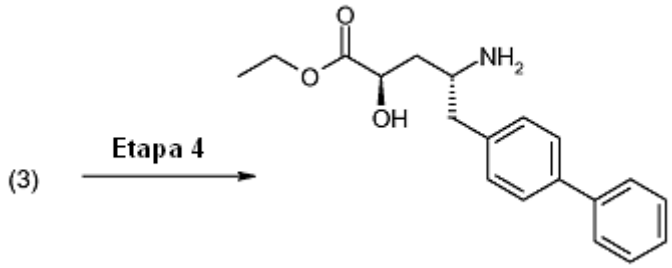
Etapa 2: A una solución del compuesto 1 (1,8 g, 5,0 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se añadió DMAP (122 mg, 1 mmol) y Et_3N (1,5 g, 14,9 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 horas a 0 ºC, se añadió cloruro de bencilo (1,0 g, 7,4 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 horas a 0 ºC, a continuación se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (50 ml x 1), después se secó sobre Na_2SO_4. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 4:1) para producir el compuesto 2A (471 mg) y el compuesto 2B (883 mg) en forma de sólidos de color blanco. LC-MS: [M^+Na]: 494; [2M+Na]: 965.

Compuesto 2A: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,02 (m, 2H), 7,57-7,25 (m, 12H), 5,42 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 9H)

Compuesto 2B: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,06 (m, 2H), 7,58-7,18 (m, 12H), 5,53-5,41 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H),1,98 (m, 1H), 1,63 (m, 9H).

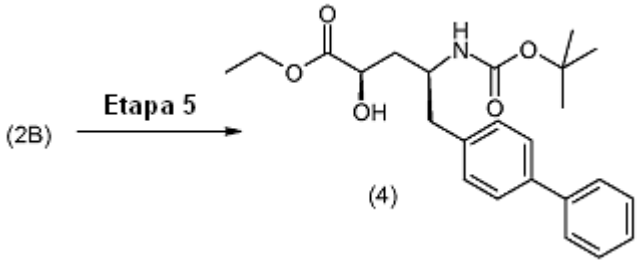


Etapa 3: A una solución agitada del compuesto 2A (471 mg, 1 mmol) en EtOH anhidro (10 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (691 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración. Al filtrado se le añadió agua (30 ml), DCM (30 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 6:1) para producir el compuesto 3 en forma de un sólido de color blanco (275 mg). LC-MS: [M^+Na]: 436, [2M+Na]: 849.

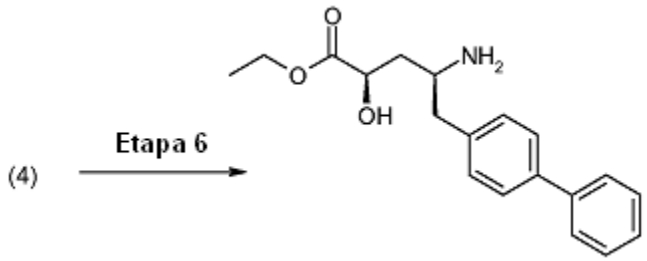


Etapa 4: A EtOH (5 ml) se añadió cloruro de acetilo (685 mg) a -30 ºC. Después de agitar durante 1 hora a -30 ºC, se añadió una solución del compuesto 3 (275 mg, 665 µmol) en EtOH anhidro (5 ml). La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 3 horas a 25 ºC. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se lavó con Et_2O anhidro frío (10 ml) para producir éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico en forma de una sal de HCl sólida de color blanco (207 mg). LC-MS: [M+H]: 314, [2M+Na]: 649.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,99 (m, 3H), 7,66-7,64 (m, 4H), 7,48-7,35 (m, 5H), 6,08 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 3H).



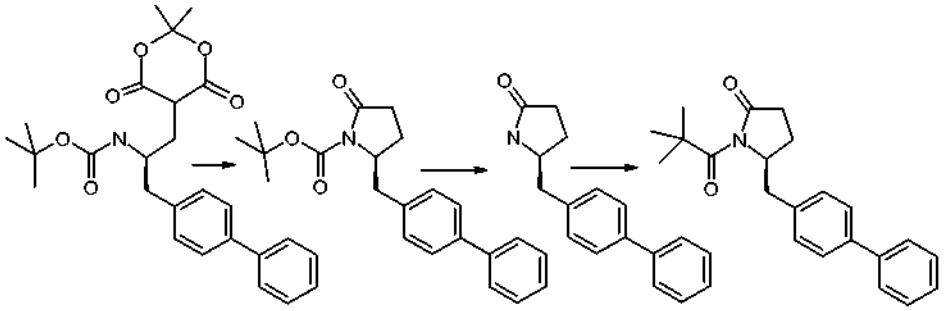
Etapa 5: A una solución agitada del compuesto 2B (883 mg, 1,9 mmol) en EtOH anhidro (15 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (1293 mg, 9,4 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración. Al filtrado se añadió agua (30 ml), DCM (30 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 6:1) para producir el compuesto 4 en forma de un sólido de color blanco (524 mg). LC-MS: [M^+Na]: 436, [2M+Na]: 849.



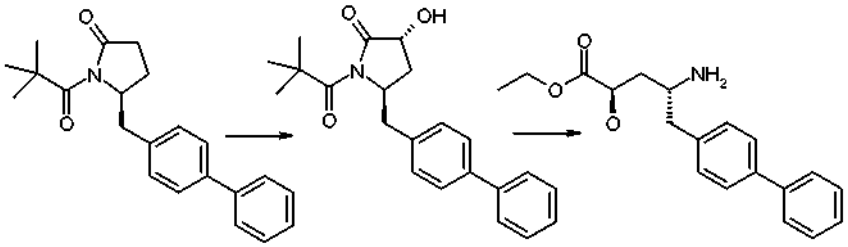
Etapa 6: A EtOH (8 ml) se añadió cloruro de acetilo (1300 mg) a -30 ºC. Después de agitar durante 1 hora a -30 ºC, se añadió una solución del compuesto 4 (524 mg, 1,3 mmol) en EtOH anhidro (8 ml). La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 3 horas a 25 ºC. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se lavó con anhidro Et_2O frío (10 ml) para producir éster de etilo del ácido *(2R,4S)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico en forma de una sal de HCl sólida de color blanco (395 mg). LC-MS: [M+H]: 314, [2M+Na]: 649.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,14 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 4H), 7,47-7,31 (m, 5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,88(m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 3H).

Síntesis Alternativa de Éster de Etilo del Ácido (2R,4R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



Una solución de éster de *t*-butilo del ácido [*(S)*-2-bifenil-4-il-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)etil]-carbámico (143 g, 320 mmol) en tolueno anhidro (1 l) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar éster de *t*-butilo del ácido *(S)*-2-bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidin-1-carboxílico, que se usó directamente sin purificación adicional y se añadió a una solución de HCl 3 N en EtOAc (1,2 l). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se volvió a cristalizar en EtOAc (300 ml) para producir un primer lote del compuesto desprotegido (56 g). Las aguas madre se sometieron a cromatografía en columna (eludido con EtOAc y hexanos de 1:1 a EtOAc al 100%) para producir un segundo lote del compuesto desprotegido (8 g). A una suspensión del compuesto desprotegido (64 g, 250 mmol) en THF anhidro (500 ml) se añadió gota a gota BuLi (100 ml, 2,5 M en hexanos) a -78 ºC. Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió cloruro de pivaloílo (34 g, 0,28 mol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 ºC. A continuación, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir *(S)*-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionil)pirrolidin-2-ona (85 g) en forma de un sólido de color blanco.



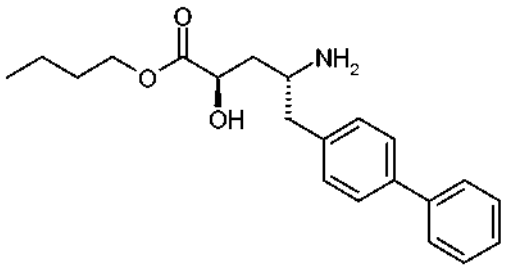
(S)-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionil)pirrolidin-2-ona (40 g, 120 mmol) se disolvió en THF anhidro (400 ml) y se agitó a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadieron 1,5 equiv. de una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en THF 2,0 M gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de color amarillo claro se agitó durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno a -78 ºC, seguido de la adición lenta gota a gota de oxaziridina (53 g, 180 mmol) en forma

de una solución de 200 ml en THF. La mezcla se agitó durante 0,5 horas. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (1 l). El extracto se lavó con HCl 1 N (1 l), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró hasta un volumen de 500 ml. El sólido de color blanco precipitado se filtró, el filtrado se concentró para retirar disolvente después de la adición de gel de sílice (200 g). El residuo se colocó en una columna (8 x 80 cm) de gel de sílice (900 g), que previamente se rellenó con hexanos. La elución se realizó inicialmente con DCM:hexanos (1:1). Una vez que se recogieron completamente la oxaziridina y la imina, la columna se eluyó con DCM para obtener *(3R,5R)*-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (21 g, pureza de un 98%) en forma de un aceite de color amarillo.

La *(3R,5R)*-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (56 g, 0,156 mol) se disolvió en EtOH (700 ml) y HCl 12 N (700 ml). La mezcla se calentó a 90~95 ºC durante 20 horas. La mezcla se concentró en un baño de agua a 80 ºC a presión reducida. Se añadió EtOH (100 ml) al residuo, y la mezcla resultante se filtró para producir un sólido de color amarillo. Este sólido se suspendió en HCl 3 N/EtOH (800 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se concentró hasta un volumen reducido (~200 ml de volumen), y se añadió éter (200 ml). El sólido de color ligeramente amarillo resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (43 g).

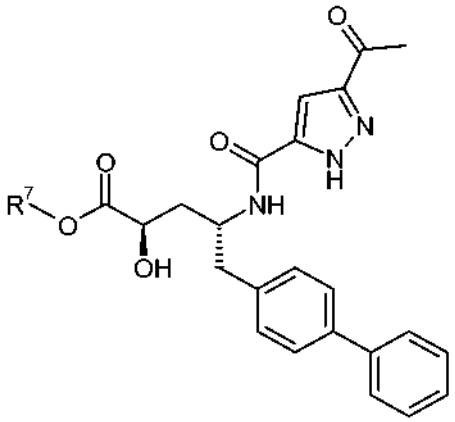
Preparación 4

Éster de Butilo del Ácido *(2R,4R)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



Se enfrió 1-butanol (40 ml, 400 mmol) en un baño de hielo y se añadió cloruro de acetilo gota a gota hasta que se consiguió una concentración de HCl 4 N. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 250 mg, 710 µmol) al butanol acidificado (15 ml) y la mezcla se tapó y se calentó a 80 ºC durante 3 horas. El producto resultante se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de una sal de HCl sólida en escamas de color blanco/naranja (220 mg).

EJEMPLO 1



A. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7 = -CH_2CH_3)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 500 mg, 1 mmol, 1,0 equiv.), ácido 5-acetil-2H-pirazol-3-carboxílico (330,4 mg, 2,1 mmol, 1,5 equiv.), y HATU (820 mg, 2,1 mmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (750 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío, y el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir el compuesto del título (300 mg, pureza de un 98%) en forma de una sal de TFA. MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$, 450,20; encontrado 450,2.

B. Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7 = H)

Una porción (200 mg) del éster de etilo (compuesto A) se disolvió en EtOH (~10 ml), y se añadió NaOH 10 N para convertir a la solución en básica (~200 µl). La mezcla se controló durante 1 hora hasta que la desprotección final se completó. La mezcla se acidificó con un volumen igual (~200 µl) de AcOH y se secó al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (160 mg; pureza de un 100%). MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_5$, 422,16; encontrado 422,2.

C. Éster de Butilo del Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7 = -$(CH_2)_3CH_3$)

El éster de butilo del ácido *(2R,4R)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 500 mg, 1 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (330,4 mg, 2,1 mmol, 1,5 equiv.), y HATU (820 mg, 2,1 mmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (750 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío, y el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (45 mg; pureza de un 95%). MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{31}N_3O_5$, 478,23; encontrado 478,4.

D. Éster de 2-metoxietilo del Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7=-$(CH_2)_2OCH_3$)

Una solución saturada de HCl en 2-metoxietanol se preparó mediante la adición de cloruro de acetilo (~400 µl) gota a gota a 10 ml del alcohol anhidro. A esta solución se añadió éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (21,3 mg, 47,4 µmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 ºC durante 1-2 horas. El material se secó al vacío. El producto se purificó a continuación usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (10 mg; pureza de un 100%) MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_6$, 480,21; encontrado 480,4.

E. Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7= -CH_2-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)

El ácido *(2R,4R)*-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (20 mg, 50 µmol) se disolvió en DMF seca (2 ml). Se añadió carbonato de dicesio (50 mg, 0,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se añadió 4-clorometil-5-metil-1, 3-dioxol-2-ona (20 mg, 0,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió EtOAc (20 ml) y la mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (100 ml) y a continuación se secó al vacío. El material se purificó usando cromatografía en fase inversa

para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (5 mg, pureza de un 100%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_8$, 534,18; encontrado 534,4.

F. Éster de 2-Morfolin-4-il-etilo del Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7 = -$(CH_2)_2$-morfolina)

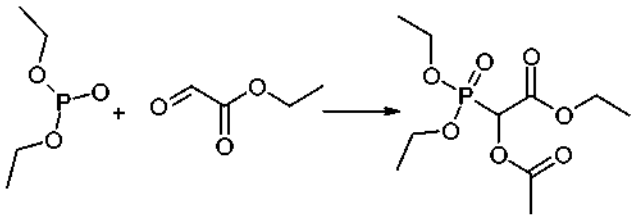
Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (50 mg, 120 µmol, 1,1 equiv.) y HATU (42 mg, 110 µmol, 1,0 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió 4-morfolinoetanol (73 mg, 560 µmol, 5,0 equiv.), seguido de la adición de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, a continuación el material se secó al vacío. A continuación, el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (aproximadamente 4 mg, pureza de un 95%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{34}N_4O_6$, 535,25; encontrado 535,4.

G. Éster de 2-Metanosulfoniletilo del ácido *(2R,4R)*-4-[(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7 = -$(CH_2)_2$-SO_2-CH_3)

Se calentó 2-(metilsulfonil)etanol (690 mg, 5,6 mmol) a 40 ºC y se añadieron 0,5 eq de cloruro de acetilo con agitación durante 5 minutos. Se añadió éster de etilo del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (50 mg, 110 µmol) y el recipiente de reacción se tapó y se calentó a 70 ºC durante 2 horas. A continuación, el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (aproximadamente 28 mg, pureza de un 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_7S$, 528,17; encontrado 528,4.

Preparación 5

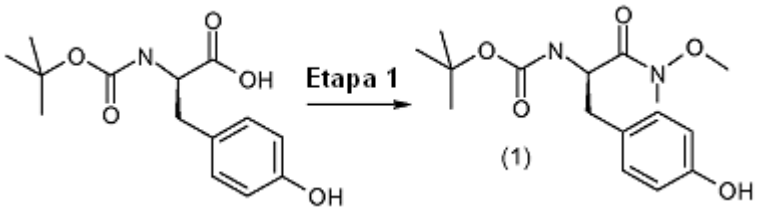
Éster de Etilo del Ácido Acetoxi(dietoxifosforil)acético



Se añadió 2-oxoacetato de etilo (50%) (74 g, 724,8 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota con agitación a 0 ºC a una solución de hidrógeno fosfito de dietilo (50 g, 362,1 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (100 ml), en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Et_3N (110 g, 1,1 mol, 3,0 equiv.) gota a gota con agitación a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió anhídrido acético (37 g, 362,4 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota con agitación a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 2 N. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc:hexanos (1:2~1:5) para producir el compuesto del título (52 g) en forma de un líquido de color amarillo claro.

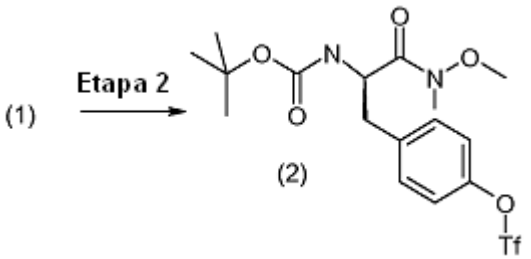
Preparación 6

Éster de *t*-Butilo del Ácido [*(R)*-2-Bifenil-4-il-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico

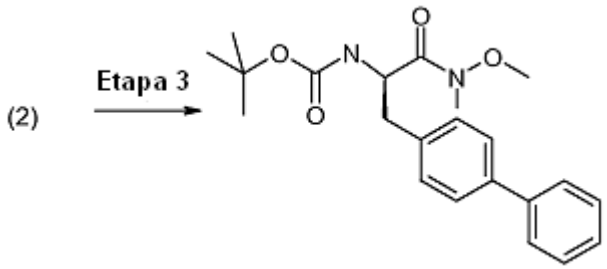


Etapa 1: *N*-*t*-Boc-D-tirosina (80,0 g, 284,4 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de *O*,*N*-dimetilhidroxilamina (33,3 g, 341,4 mmol, 1,2 equiv.), clorhidrato de 1-etil-3-((3-dimetilamino)-propil)carbodiimida (81,8 g, 426,7 mmol, 1,5 equiv.), hidroxibenzotriazol (57,6 g, 426,4 mmol, 1,5 equiv.), y DCM (seco) (800 ml) se combinaron con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a 0 ºC y se añadió Et_3N (44,0 g, 434,8 mmol, 1,53 equiv.) gota a gota con agitación durante 40 minutos. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura

ambiente, a continuación se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (200 ml). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío para producir el compuesto 1 en bruto (100 g) en forma de un sólido de color amarillo.



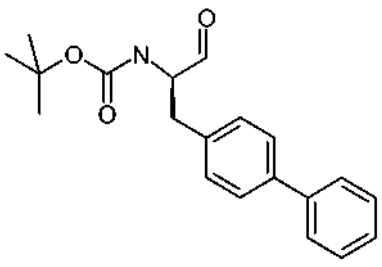
Etapa 2: El compuesto 1 (100,0 g, en bruto, 308,3 mmol, 1,0 equiv.), piridina (61,0 g, 771,2 mmol, 2,5 equiv.), y DCM (seco) (1000 ml) se combinaron con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a -20 ºC y a continuación se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (104,0 g, 368,6 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a -20 ºC durante 30 minutos. A continuación, la solución resultante se agitó durante 30 minutos a -20~15 ºC. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (250 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución de NaOH 0,5 N (2 x 300 ml) y una solución de ácido cítrico al 15% (2 x 300 ml). La fase acuosa básica se extrajo de nuevo con DCM (200 ml), y la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc:hexanos (0~1:5) para producir el compuesto 2 (97,7 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.



Etapa 3: Ácido fenilborónico (53,0 g, 434,7 mmol, 2,03 equiv.), carbonato potásico (45,0 g, 325,6 mmol, 1,52 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,5 g, 10,8 mmol, 0,05 equiv.), y tolueno (destilado) (800 ml) se combinaron con agitación en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se desgasificó y se calentó a 80 ºC antes de añadir una solución del compuesto 2 (97,7 g, 214,1 mmol, 1,0 equiv.) en 200 ml de tolueno. La suspensión espesa se agitó durante una noche a 80 ºC. La evolución de la reacción se controló por LCMS, que indicaba una reacción incompleta. Después de recuperar la mezcla de producto en bruto/material de partida mediante cromatografía, se añadieron adicionalmente ácido fenilborónico (21,2 g), carbonato potásico (18,0 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g) y la mezcla resultante se suspendió en tolueno (destilado) (700 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante una noche. Después de la finalización, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (1 x 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc:hexanos (0~1:3) para producir el compuesto del título (50,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 7

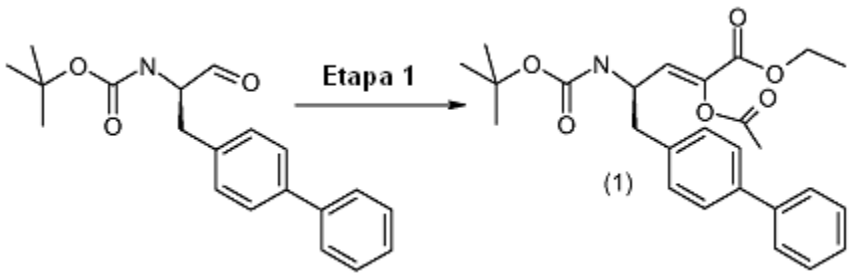
Éster de *t*-Butilo del Ácido (*(R)*-2-Bifenil-4-il-1-formiletil)carbámico



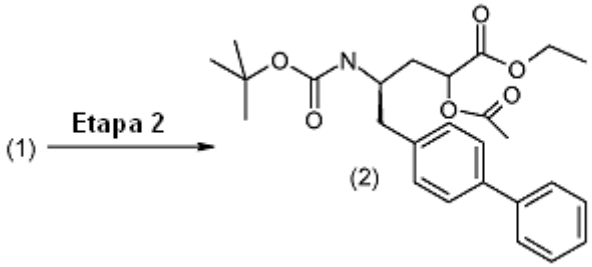
El éster de *t*-butilo del ácido [*(R)*-2-bifenil-4-il-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (7,5 g, 19,5 mmol, 1,0 equiv.) se combinó con THF (destilado) (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de litio y aluminio (750 mg, 19,8 mmol, 1,0 equiv.) a la solución agitada resultante en varios lotes a -5~0 ºC durante un periodo de 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -5-0 ºC. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución de $KHSO_4$ (6,6 g) en agua (35 ml). La solución resultante se combinó con una solución de HCl 1 N (75 ml), y se agitó durante cinco minutos. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron para producir el compuesto del título (6,3 g) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación 8

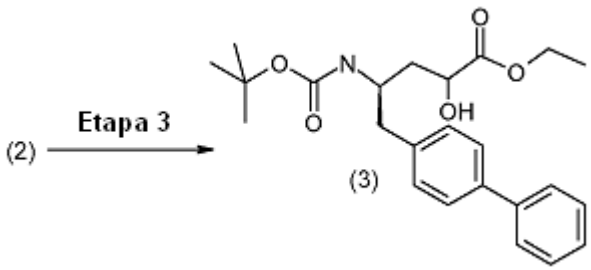
Éster de Etilo del Ácido *(R)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



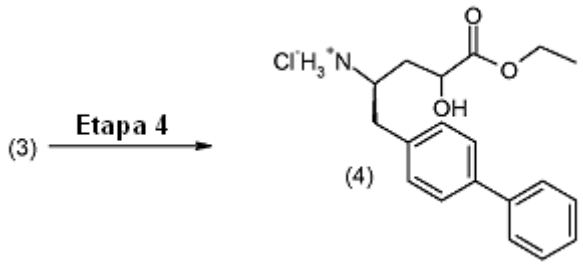
Etapa 1: Una solución de éster de etilo del ácido acetoxi(dietoxifosforil)acético (15,6 g, 55,3 mmol, 1,2 equiv.) en THF (seco) (150 ml), en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78 ºC. Se añadió LiHMDS (1 M en THF) (55,3 ml, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a -78 ºC. Después de agitar durante 30 minutos a esa temperatura, se añadió una solución de éster de *t*-butilo del ácido (*(R)*-2-bifenil-4-il-1-formiletil)carbámico (15,0 g, en bruto, 1,0 equiv.) en THF (seco) (30 ml) gota a gota durante 15 minutos. La agitación se continuó durante 1,5 horas a -78 ºC antes de verter la mezcla en una solución fría con agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó repetidamente y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos=0~1:10) para dar el compuesto 1 (10,5 g) en forma de un sólido de color blanco.



Etapa 2: Una solución agitada del compuesto 1 (10,5 g, 23,2 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (anhidro) (100 ml) se combinó con paladio carbono (1,0 g), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó cuatro veces con hidrógeno y a continuación se burbujeó hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. El paladio carbono se retiró por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto 2 en bruto (10,0 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional.



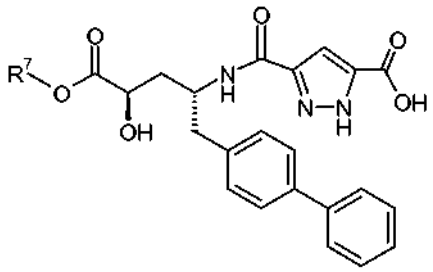
Etapa 3: El compuesto 2 (10,0 g, 22,0 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (anhidro) (100 ml) se combinó con carbonato potásico (6,1 g, 44,1 mmol, 2,0 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos=0~1:5) para producir el compuesto 3 (6,0 g) en forma de un sólido de color blanco.



Etapa 4: El compuesto 3 (6,0 g, 14,5 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (seco) (120 ml), y se burbujeó HCl en la mezcla durante 5~6 horas a temperatura ambiente. Se observó un precipitado sólido. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen y a continuación se filtró. Los sólidos se recogieron y se lavaron con EtOAc frío, y se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (4,2 g) en forma de una sal de HCl sólida de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 314 $[M\text{-}HCl+H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8,07 (s, 1,9H), 7,96 (s, 1, 2H), 7,65-7,69 (m, 4,0H), 7,45-7,5 0 (m, 2,0H), 7,33-7,39 (m, 3,0H), 6,05-6,07 (m, 0,63H), 5,88-5,90 (m, 0,88H), 4,32-4,38 (m, 0,80H), 4,18-4,31 (m, 0,51H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,75-3,05 (m, 2,8H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 3, 3H).

EJEMPLO 2



A. Ácido 5-(*(1R,3S)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-3-hidroxipropilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

B. Ácido 5-(*(1R,3R)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-3-hidroxipropilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

C. Ácido 5-(*(1R,3S)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R^7 = H)

D. Ácido 5-(*(1R,3R)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico (D; R^7 = H)

Éster de etilo del ácido *(R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (500 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (250 mg, 1,6 mmol, 1,6 equiv.), y HATU (610 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío, y el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-3-hidroxipropilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de una sal de TFA.

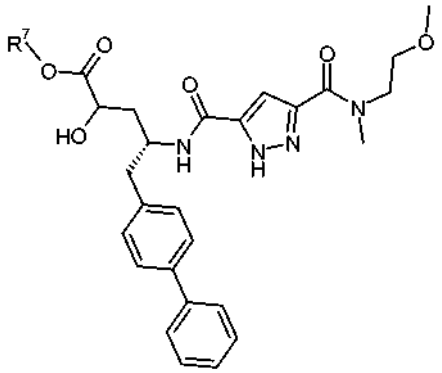
Este material se separó por HPLC preparativa, se purificó usando cromatografía en fase inversa y se secó al vacío para producir los compuestos A y B en forma de sales de TFA. Cada uno de los compuestos A y B se disolvieron en EtOH (~100 ml), y se añadió NaOH 10 N para convertir las soluciones en básicas (~200 µl). Cada mezcla se controló durante 1 hora hasta que la desprotección final fue completa. Cada mezcla se acidificó con un volumen igual (~200 µl) de AcOH y se secó al vacío. Los productos se purificaron usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto C (52 mg; pureza de un 100%; MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_6$, 424,14; encontrado 424,2) y el compuesto D (65 mg; pureza de un 100%; MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_6$, 424,14; encontrado 424,2) en forma de sales de TFA.

E. Ácido 5-(*(1R,3R)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-butoxicarbonil-3-hidroxi-propilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (R^7= $-(CH_2)_3CH_3$)

Éster de butilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 108 mg, 286 1 µmol, 1,0 equiv.), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (66,9 mg, 429 µmol, 1,5 equiv.), y HATU (160 mg, 430 µmol, 1,5 equiv.) se

combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (150 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío, y el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (60 mg; pureza de un 98%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_6$, 480,21; encontrado 480,4).

EJEMPLO 3



A. Éster de Etilo del Ácido *(2S,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)pentanoico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

B. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)pentanoico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

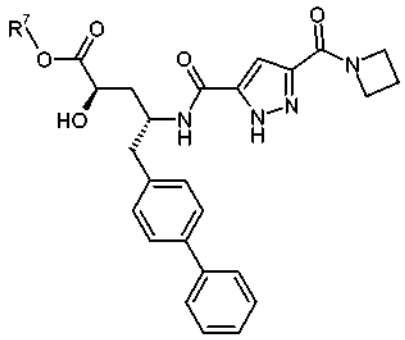
C. Ácido *(2S,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)pentanoico (R^7 = H)

D. Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)pentanoico (R^7 = H)

Éster de etilo del ácido *(R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (900 mg, 3,0 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (448 mg, 2,9 mmol, 1,0 equiv.), N-(2-metoxietil)metilamina (256 mg, 2,9 mmol, 1,0 equiv.), y HATU (1090 mg, 2,9 mmol, 1,0 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío, y el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)-pentanoico (25 mg) en forma de una sal de TFA.

Este material se separó por HPLC preparativa, se purificó usando cromatografía en fase inversa y se secó al vacío para producir los compuestos A y B en forma de sales de TFA. Cada uno de los compuestos A y B se disolvieron en EtOH (~10 ml), y se añadió NaOH 10 N para convertir las soluciones en básicas (~200 µl). Cada mezcla se controló durante 1 hora hasta que la desprotección final fue completa. Cada mezcla se acidificó con un volumen igual (~200 µl) de AcOH y se secó al vacío. Los productos se purificaron usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto C (20,6 mg; pureza de un 100%; MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_6$, 495,22; encontrado 495,22) y D (8,3 mg; pureza de un 100%; MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_6$, 495,22; encontrado 495,22) en forma de sales de TFA.

EJEMPLO 4



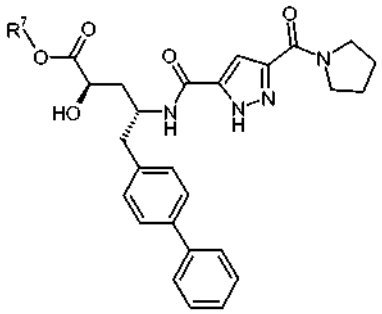
A. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-4-{[5-(Azetidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 100 mg, 286 µmol, 1,0 equiv.), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (66,9 mg, 429 µmol, 1,5 equiv.), y HATU (160 mg, 430 µmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (150 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de azetidina (40,0 mg, 429 µmol, 1,5 equiv.) con un segundo equivalente de HATU, y la mezcla se agitó brevemente. Se añadió una cantidad adicional de DIPEA (2,0 equiv.) y la mezcla se agitó. La mezcla se secó al vacío y a continuación se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (20 mg; pureza de un 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_5$, 491,22; encontrado 491,4.

B. Ácido *(2R,4R)*-4-{[5-(azetidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-pentanoico (R^7 = H)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 50 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), monohidrato del ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (29,9 mg, 173 µmol, 1,2 equiv.), y HATU (82 mg, 210 µmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (75 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de azetidina (20,0 mg, 214 µmol, 1,5 equiv.) con un segundo equivalente de HATU, y la mezcla se agitó brevemente. La mezcla se secó al vacío para producir el éster en bruto. El éster en bruto se disolvió en EtOH (~10 ml), y se añadió NaOH 10 N para convertir la solución en básica (~200 µl). La mezcla se controló durante 1 hora hasta que la desprotección final fue completa. La mezcla se acidificó con un volumen igual (~200 µl) de AcOH y se secó al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (17 mg; pureza de un 95%). MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_5$, 463,19; encontrado 463,4,

EJEMPLO 5



A. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(pirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

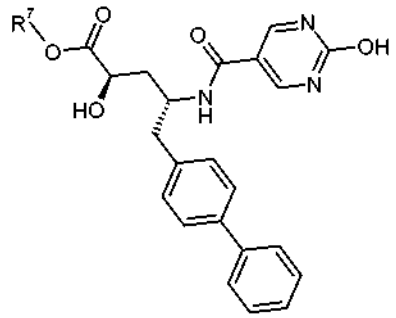
Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 85 mg, 240 µmol, 1,0 equiv.), monohidrato del ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (40 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), y HATU (90 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (150 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió un segundo equivalente de HATU, seguido de pirrolidina (20,3 µl, 243 µmol, 1,0 equiv.) (1 N en THF) y un segundo equivalente de DIPEA. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se secó al vacío y a continuación se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O;

TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (65 mg; pureza de un 98%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_5$, 505,24; encontrado 505,4.

B. Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(pirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}pentanoico (R^7=H)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 50 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), monohidrato del ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (20,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), y HATU (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (75 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió un segundo equivalente de HATU, seguido de pirrolidina (20,0 mg, 280 µmol, 2,0 equiv.) y un segundo equivalente de DIPEA. La mezcla se secó al vacío para producir el éster en bruto. El éster en bruto se disolvió en EtOH (~10 ml), y se añadió NaOH 10 N para convertir la solución en básica (~200 µl). La mezcla se controló durante 1 hora hasta que la desprotección final fue completa. La mezcla se acidificó con un volumen igual (~200 µl) de AcOH y se secó al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (25 mg; pureza de un 95%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_5$, 477,21; encontrado 477,0.

EJEMPLO 6

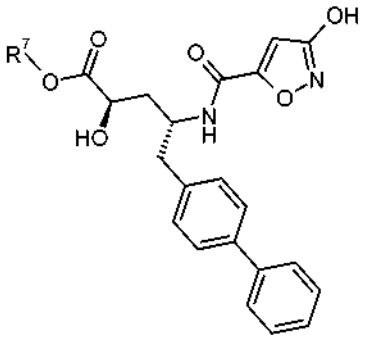


A. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-hidroxipirimidin-5-carbonil)amino]pentanoico (R^7= $-CH_2CH_3$)

B. Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-hidroxipirimidin-5-carbonil)amino]pentanoico (R^7 = H)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 200 mg, 572 µmol, 1,0 equiv.) y ácido 2-hidroxipirimidin-5-carboxílico (88,1 mg, 629 µmol) se suspendieron en DMF (5,0 ml). Se añadió HATU (239 mg, 629 µmol) seguido de DIPEA (299 µl), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa (~2 horas). La mezcla se dividió en dos porciones iguales y ambas soluciones se concentraron. Una porción se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70%/H_2O) para producir el compuesto A en forma de una sal de TFA (59,2 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_5$, 436,18; encontrado 436,4. La porción restante se disolvió en THF (2,0 ml). Se añadió monohidrato de LiOH (120 mg, 2,9 mmol) en agua (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de AcOH y la solución se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70%/H_2O) para producir el compuesto B en forma de una sal de TFA (27,8 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_5$, 408,15; encontrado 408,4.

EJEMPLO 7



A. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

El ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (81,2 mg, 629 µmol, 1,1 equiv.) se disolvió en DMF (5,0 ml). Se añadieron DIPEA (299 µl) y HOAt (85,6 mg, 629 µmol, 1,1 equiv.), seguido de EDCI (111 µl, 1,1 equiv.). La solución se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió éster de etilo del ácido *(2R,4R)-4*-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 200 mg, 572 µmol, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70%/H_2O) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (50,8 mg, pureza de un 98%). MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}N_2O_6$, 425,16; encontrado 425,4.

B. Ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico (R^7 = H)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 200 mg, 572 µmol, 1,0 equiv.) y ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (81,2 mg, 629 µmol) se suspendieron en DMF (5,0 ml). Se añadió HATU (239 mg, 629 µmol) seguido de DIPEA (299 µl), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el compuesto en bruto se usó sin purificación. El material en bruto se disolvió en THF (3,0 ml). Se añadió monohidrato de LiOH (240 mg, 5,7 mmol) en agua (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~ 1 hora. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70%/H_2O) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (36,6 mg, pureza de un 97%). MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_6$, 397,13; encontrado 397,2.

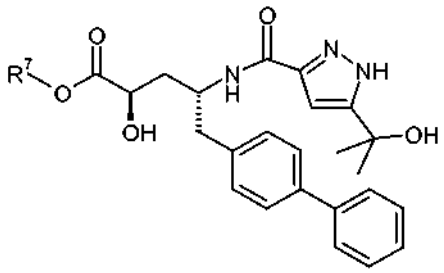
C. Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido *(2R,4R)*-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico (R^7= $-CH_2$-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)

Se disolvió éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-pentanoico; clorhidrato (1,6 g, 4,6 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (100 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió di-*t*-butilbicarbonato (1,2 g, 5,4 mmol, 1,2 equiv.) en forma de un sólido seguido de DIPEA (1,6 ml, 9,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-75%/hexanos) y a continuación se disolvió en EtOH y se añadieron equivalentes suficientes de NaOH 10 N para convertir la solución en básica (pH = 14). La reacción se controló hasta que la desprotección era completa (~ 1 hora). Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1 N (100 ml) seguido de NaCl acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se retuvo y se secó sobre anhidro $MgSO_4$ durante 10 minutos antes de filtración y evacuación a sequedad, para producir ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (1,2 g).

Se disolvió ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (500 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca (10,0 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y se añadió bicarbonato de cesio (465 mg, 1,4 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (212 mg, 1,4 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante un periodo adicional de 1 hora a 0 ºC, a continuación se calentó a temperatura ambiente a la que se agitaba. La mezcla se agitó adicionalmente durante una noche. Se añadió EtOAc (20 ml), seguido de lavado con NaCl acuoso saturado (100 ml). El producto se secó al vacío y se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico. Este material se disolvió en HCl 4 N en dioxano y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El material se secó al vacío y a continuación se formó azeótropo con tolueno para producir éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (100 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (50,5 mg, 391 µmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El material se secó al vacío y a continuación se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título (40 mg, pureza de un 98%). MS *m*/*z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{24}N_2O_9$, 509,15; encontrado 509,4.

EJEMPLO 8



A. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico (R^7 = $-CH_2CH_3$)

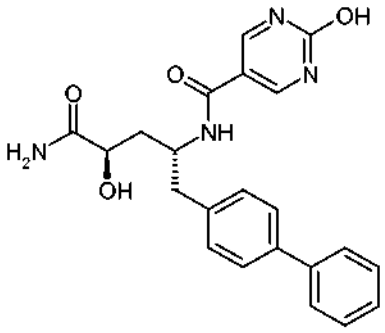
Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 100 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.), ácido 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-carboxílico (73 mg, 429 µmol, 1,5 equiv.), y HATU (160 mg, 430 µmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (149 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se secó al vacío y a continuación se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (50 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_5$, 466,23; encontrado 466,4.

B. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico (R^7=H)

Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 60 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), ácido 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-carboxílico (43,8 mg, 257 µmol, 150 equiv.), y HATU (98 mg, 260 µmol, 1,5 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (89,6 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío para producir el éster en bruto. El éster en bruto se disolvió en EtOH (~10 ml), y se añadió NaOH 10 N para convertir la solución en básica (~200 µl). La mezcla se controló durante 1 hora hasta que la desprotección final fue completa. La mezcla se acidificó con un volumen igual (~200 µl) de AcOH y se secó al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (30 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_5$, 438,20; encontrado 438,4.

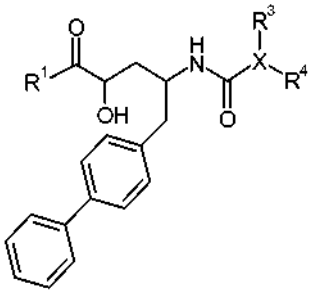
EJEMPLO 9

((*1R,3R)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carbamoil-3-hidroxipropil)amida del ácido 2-hidroxipirimidin-5-carboxílico



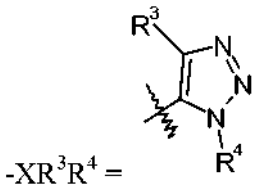
Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-hidroxipirimidin-5-carbonil)amino]pentanoico (14,5 mg, 35,6 µmol, 1,0 equiv.) y HATU (13,5 mg, 35,6 µmol, 1,0 equiv.) se combinaron en DMF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se añadió amoniaco 0,5 M en dioxano, seguido de DIPEA (12,4 µl). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora después se secó al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H_2O; TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir el compuesto del título (2 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_4$, 407,16; encontrado 407,4.

Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos en los Ejemplos 10 a 15, que tienen la fórmula siguiente:



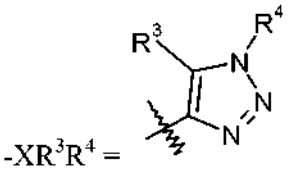
EJEMPLO 10

Estos compuestos se prepararon como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.



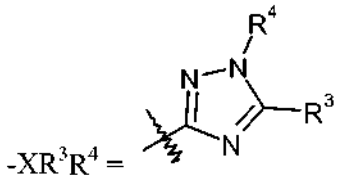
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{22}H_{24}N_4O_4$	409,18	409,4
2	-OH	H	H	$C_{20}H_{20}N_4O_4$	381,15	381,4

1. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (sal de TFA)
2. *Ácido (2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (sal de TFA)



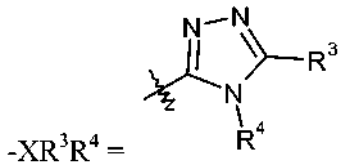
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
3	-OH	-OH	H	$C_{20}H_{20}N_4O_5$	397,14	397,0
4	$-OCH_2CH_3$	-OH	H	$C_{22}H_{24}N_4O_5$	425,17	425,2

3. *Ácido (2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
4. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)



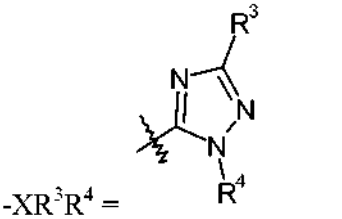
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
5	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{22}H_{24}N_4O_4$	409,18	409,4
6	-OH	H	H	$C_{20}H_{20}N_4O_4$	381,15	381,4
7	-OH	$-CH_3$	4-clorofenilo	$C_{27}H_{25}ClN_4O_4$	505,16	506,2
8	$-OCH_2CH_3$	-OH	H	$C_{22}H_{24}N_4O_5$	425,17	425,2
9	-OH	-OH	H	$C_{20}H_{20}N_4O_5$	397,14	397,2

5. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico (sal de TFA)
6. *Ácido (R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico (sal de TFA)
7. *Ácido (R)*-5-bifenil-4-il-4-{[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxipentanoico (sal de TFA)
8. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]-pentanoico (sal de TFA)
9. *Ácido (2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]-pentanoico (sal de TFA)



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
10	-OH	2-piridina	H	$C_{25}H_{23}N_5O_4$	458,18	458,2

10. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-4H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico (sal de TFA)

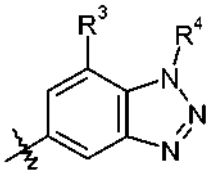


Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
11	-OH	$-CH_3$	H	$C_{21}H_{22}N_4O_4$	395,16	395,2
12	-OH	-Cl	H	$C_{20}H_{19}ClN_4O_4$	415,11	415,4

11. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-metil-2H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico (sal de TFA)
12. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)amino]-2-hidroxipentanoico

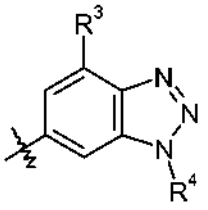
EJEMPLO 11

Todos éstos se prepararon como sales de TFA.

$-XR^3R^4 =$ 

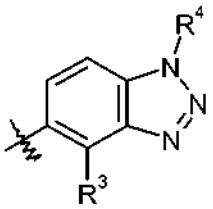
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	H	3-carboxibencilo	$C_{32}H_{28}N_4O_6$	565,20	565,6
2	-OH	H	4-carboxibencilo	$C_{32}H_{28}N_4O_6$	565,20	565,6
3	-OH	H	H	$C_{24}H_{22}N_4O_4$	431,16	431,2
4	-OH	F	H	$C_{24}H_{21}N_4O_4$	449,15	449,0
5	$-OCH_2CH_3$	Cl	H	$C_{26}H_{25}ClN_4O_4$	493,16	493,2

1. Ácido 3-[5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-benzotriazol-1-ilmetil]-benzoico
2. Ácido 4-[5-(*(1R,3S)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-benzotriazol-1-ilmetil]-benzoico
3. Ácido *(R)*-4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico
4. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(7-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-2-hidroxi-pentanoico
5. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-1H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-2-hidroxi-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

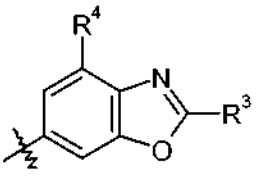
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
6	-OH	$-CH_3$	H	$C_{25}H_{24}N_4O$	445,18	445,2

6. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(7-metil-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

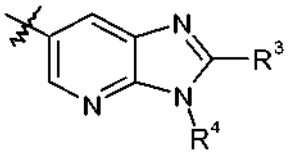
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
7	-OH	Cl	H	$C_{24}H_{21}ClN_4O_4$	465,13	465,0

7. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(4-cloro-1H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-2-hidroxi-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

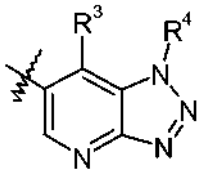
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
8	-OH	$-CH_3$	H	$C_{26}H_{24}N_2O_5$	445,17	445,4

8. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-metil-benzooxazol-6-carbonil)-amino]-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
9	-OH	H	H	$C_{24}H_{22}N_4O_4$	431,16	431,2

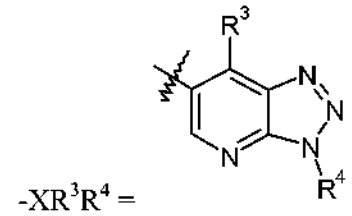
9. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
10	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{25}H_{25}N_5O_4$	460,19	460,4
11	-OH	H	H	$C_{23}H_{22}N_5O_4$	432,16	432,2

10. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico

11. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico

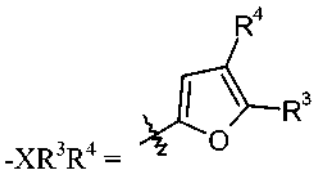


Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
12	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{25}H_{25}N_5O_4$	460,19	460,4
13	-OH	H	H	$C_{23}H_{21}N_5O_4$	432,16	432,4
14	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{25}H_{25}N_5O_4$	460,19	460,4
15	-OH	H	H	$C_{23}H_{21}N_5O_4$	432,16	432,4

12. Éster de etilo del ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico
13. Ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico
14. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico
15. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico

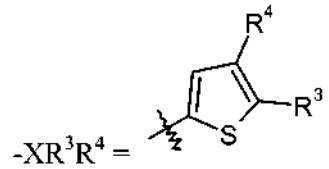
EJEMPLO 12

Estos compuestos se prepararon como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.



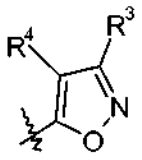
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	-COOH	H	$C_{23}H_{21}NO_7$	424,13	424,0

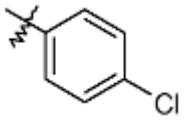
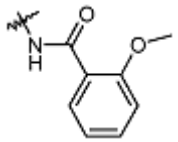
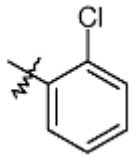
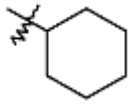
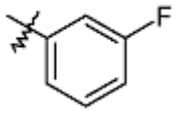
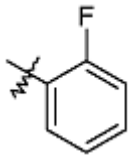
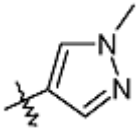
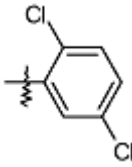
1. Ácido 5-((*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)furan-2-carboxílico (sal de TFA)

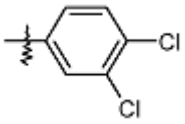
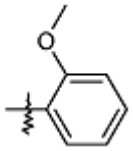


Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
2	-OH	-COOH	H	$C_{23}H_{21}NO_6S$	440,11	440,0

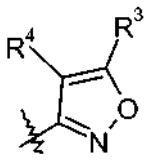
2. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)tiofeno-2-carboxílico

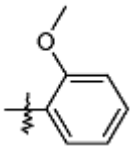
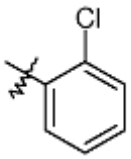
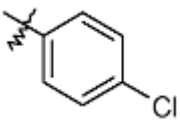
$-XR^3R^4 =$ 

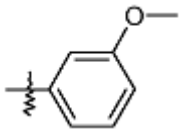
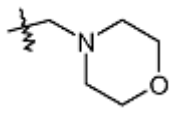
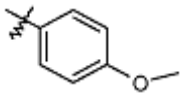
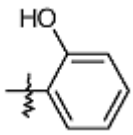
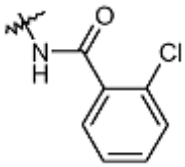
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
3	-OH	$-OCH_3$	H	$C_{22}H_{22}N_2O_6$	411,15	411,2
4	-OH		H	$C_{27}H_{23}ClN_2O_5$	491,13	491,2
5	-OH		H	$C_{29}H_{27}N_3O_7$	530,19	530,4
6	-OH		H	$C_{27}H_{23}ClN_2O_5$	491,13	491,4
7	-OH		H	$C_{27}H_{30}N_2O_5$	463,22	463,4
8	-OH		H	$C_{27}H_{23}FN_2O_5$	475,16	475,0
9	-OH		H	$C_{27}H_{23}FN_2O_5$	475,16	475,0
10	-OH		H	$C_{25}H_{24}N_4O_5$	461,17	461,2
11	-OH		H	$C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_5$	525,09	525,4

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
12	-OH		H	$C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_5$	525,09	525,4
13	-OH		H	$C_{28}H_{26}N_2O_6$	487,18	487,2
14	-OH	-COOH	H	$C_{22}H_{20}N_2O_7$	425,13	425,2

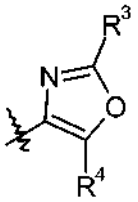
3. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]-pentanoico
4. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(4-clorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
5. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[3-(2-metoxi-benzoilamino)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)
6. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(2-clorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
7. Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-[(3-ciclohexil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
8. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(3-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
9. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(2-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
10. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)
11. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(2,5-diclorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
12. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(3,4-diclorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
13. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[3-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico
14. Ácido 5-((1R,3R)-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-isoxazol-3-carboxílico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
15	-OH		H	$C_{28}H_{26}N_2O_6$	487,18	487,4
16	-OH		H	$C_{27}H_{23}ClN_2O_5$	491,13	491,4
17	-OH		H	$C_{27}H_{23}ClN_2O_5$	491,13	491,2

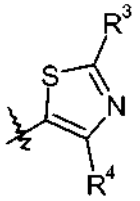
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
18	-OH		H	$C_{28}H_{26}N_2O_6$	487,18	487,2
19	-OH		H	$C_{26}H_{29}N_3O_6$	480,21	480,2
20	-OH		H	$C_{28}H_{26}N_2O_6$	487,18	487,2
21	-OH		H	$C_{27}H_{24}N_2O_6$	473,16	473,0
22	-OH		H	$C_{28}H_{24}ClN_3O_6$	534,14	535,0

15. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)
16. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorofenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
17. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
18. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(3-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)
19. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
20. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)
21. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)
22. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorobenzoilamino)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

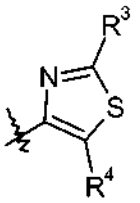
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
23	-OH	fenilo	H	$C_{27}H_{24}N_2O_5$	457,17	457,4

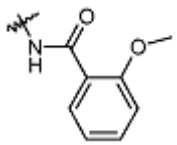
23. Ácido *(2R,* 4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-fenil-oxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

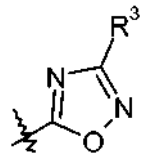
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
24	-OH	$-NHC(O)CH_3$	H	$C_{23}H_{23}N_3O_5S$	454,14	454,2

24. Ácido (2R, 4R)-4-[(2-acetilamino-tiazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

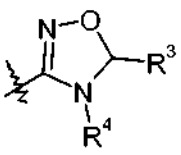
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
25	-OH		H	$C_{29}H_{27}N_3O_6S$	546,16	546,2

25. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[2-(2-metoxi-benzoilamino)-tiazol-4-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
26	-OH	2-clorofenilo	ausente	$C_{26}H_{22}ClN_3O_5$	492,12	492,4

26. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[3-(2-clorofenil)-[1.2.4]oxadiazol-5-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico

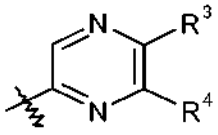
$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
27	-OH	=O	H	$C_{20}H_{19}N_3O_5$	398,13	398,2

27. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-oxo-4,5-dihidro-[1.2.4]oxadiazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico

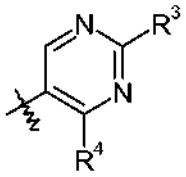
EJEMPLO 13

Estos compuestos se prepararon como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.

$-XR^3R^4 =$ 

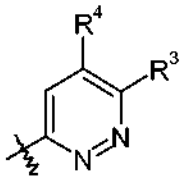
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	-COOH	H	$C_{23}H_{21}N_3O_6$	436,14	436,2

1. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-pirazina-2-carboxílico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

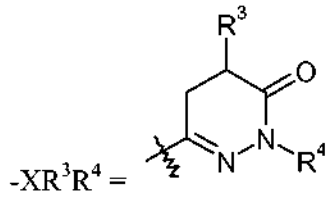
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
2	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{24}H_{25}N_3O_4$	420,18	420,4

2. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(pirimidin-5-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

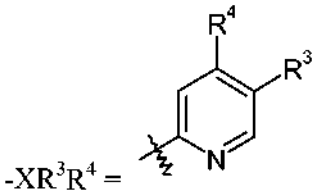
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
3	-OH	-COOH	H	$C_{23}H_{21}N_3O_6$	436,14	436,2
4	$-OCH_2CH_3$	-OH	H	$C_{24}H_{25}N_3O_5$	436,18	436,4
5	-OH	-OH	H	$C_{22}H_{21}N_3O_5$	408,15	408,2

3. Ácido *6*-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3 -carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-piridazina-3-carboxílico (sal de TFA)
4. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(6-hidroxipiridazin-3-carbonil)-amino]-pentanoico
5. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(6-hidroxipiridazin-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)



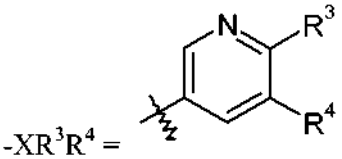
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
6	-OH	H	H	$C_{22}H_{23}N_3O_5$	410,16	410,0

6. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
7	-OH	-COOH	H	$C_{24}H_{22}N_2O_6$	435,15	435,2

7. Ácido 6-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)nicotínico

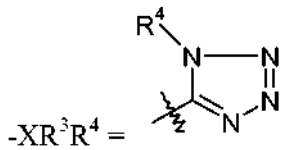


Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
8	-OH	-COOH	H	$C_{24}H_{22}N_2O_6$	435,15	435,2

8. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO 14

Este se preparó como el compuesto precursor.

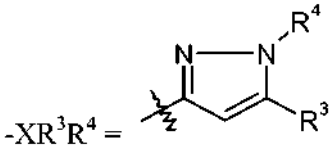


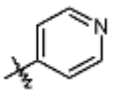
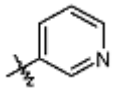
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	ausente	H	$C_{19}H_{19}N_5O_4$	382,14	382,2

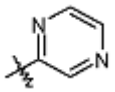
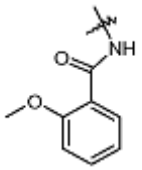
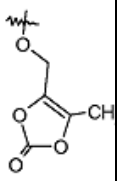
1. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)amino]pentanoico

EJEMPLO 15

Estos se prepararon como sales de TFA.

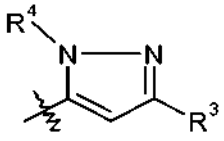


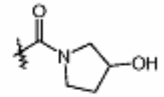
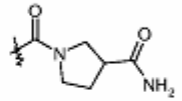
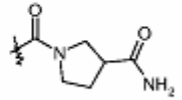
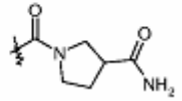
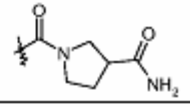
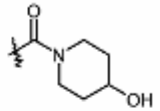
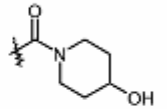
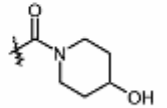
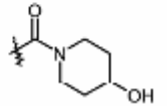
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	H	H	$C_{21}H_{21}N_3O_4$	380,15	380,0
2	-OH	$-CH_2COOH$	H	$C_{23}H_{23}N_3O_6$	438,16	438,4
3	-OH	$-CH_2OH$	H	$C_{22}H_{23}N_3O_5$	410,16	410,4
4	-OH	$-CH_2OCH_3$	H	$C_{23}H_{25}N_3O_5$	424,18	424,4
5	-OH	-COOH	$-CH_3$	$C_{23}H_{23}N_3O_6$	438,16	438,4
6	-OH	-COOH	3-SCF_3, 4-Cl-bencilo	$C_{30}H_{25}ClF_3N_3O_6S$	648,11	648,0
7	-OH	-COOH	3-Cl-bencilo	$C_{29}H_{26}ClN_3O_6$	548,15	548,2
8	-OH	-COOH	2,6-diF, 4-Cl-bencilo	$C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_6$	584,13	584,0
9	-OH	-COOH	2-Cl-bencilo	$C_{29}H_{26}ClN_3O_6$	548,15	548,2
10	-OH	-COOH	2-Cl, 5-F-bencilo	$C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$	566,14	566,0
11	-OH	-COOH	3-Cl, 5-F-bencilo	$C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$	566,14	566,0
12	-OH	-COOH	3-OCF_3, 4-Cl-bencilo	$C_{30}H_{25}ClF_3N_3O_7$	632,13	632,0
13	-OH	-COOH	2-F, 4-Cl-bencil	$C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$	566,14	566,2
14	-OH	-COOH	3-Cl, 4-F-bencilo	$C_{29}H_2$, $ClFN_3O_6$	566,14	566,2
15	-OH	-COOH	4-Cl-bencilo	$C_{29}H_{26}ClN_3O_6$	548,15	548,2
16	-OH	-COOH	2,6-diF, 3-Cl-bencilo	$C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_6$	584,13	584,0
17	-OH	-COOH	3-metoxi-bencilo	$C_{30}H_{29}N_3O_7$	544,20	544,2
18	$-OCH_2-$	$-C(O)O-CH_2CH_3$	H	$C_{26}H_{29}N_3O_6$	480,21	480,2
19	-OH	$-CH_3$	H	$C_{22}H_{23}N_3O_4$	394,17	394,2
20	-OH		H	$C_{26}H_{24}N_4O_4$	457,18	457,4
21	-OH		H	$C_{26}H_{24}N_4O_4$	457,18	457,2

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
22	-OH		H	$C_{25}H_{23}N_5O_4$	458,18	458,2
23	-OH	1-metil-1H-pirazol	H	$C_{25}H_{25}N_5O_4$	460,19	460,2
24	-OH	2-Cl-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_4$	490,15	490,0
25	-OH	3-Cl-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_4$	490,15	490,4
26	-OH	2,4-diCl-fenilo	H	$C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4$	524,11	524,0
27	-OH	2,5-diCl-fenilo	H	$C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_4$	524,11	524,0
28	-OH	2-hidroxi-fenilo	H	$C_{27}H_{25}N_3O_5$	472,18	472,6
29	$-OCH_2-$	2-hidroxi-fenilo	H	$C_{29}H_{29}N_3O_5$	500,21	500,4
30	-OH	2-hidroxi-fenilo	$-CH_2-CHOH-CH_2OH$	$C_{30}H_{31}N_3O_7$	546,22	546,4
31	-OH	3-NHC(O)-CH_3-fenilo	H	$C_{29}H_{28}N_4O_5$	513,21	513,2
32	-OH		H	$C_{29}H_{28}N_4O_6$	529,20	530,4
33	-OH	fenilo	H	$C_{27}H_{25}N_3O_4$	456,18	456,2
34	-OH	fenilo	$-CH_3$	$C_{28}H_{27}N_3O_4$	470,20	470,2
35	-OH	fenilo	$-CH_2-COOH$	$C_{29}H_{27}N_3O_6$	514,19	514,6
36	-OH	fenilo	$-(CH_2)_2-COOH$	$C_{30}H_{29}N_3O_6$	528,21	528,2
37	-OH	furano	H	$C_{25}H_{23}N_3O_5$	446,16	446,2
38	-OH	naftilo	H	$C_{31}H_{27}N_3O_4$	506,20	506,2
39	-OH	4-bifenilo	H	$C_{33}H_{29}N_3O_4$	532,22	532,2
40	-OH	4-Cl-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_4$	490,15	490,2
41		$-C(CH_3)_2OH$	H	$C_{29}H_{31}N_3O_8$	550,21	550,4

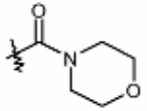
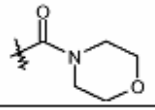
1. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico
2. Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carboximetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-hidroxi-pentanoico
3. Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-hidroximetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
4. Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-metoximetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
5. Ácido 5-((1R,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
6. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-2-(4-cloro-3-trifluorometilsulfanil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
7. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxipropilcarbamoil)-2-(3-clorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

8. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(4-cloro-2,6-difluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
9. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(2-clorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
10. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(2-cloro-5-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
11. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(3-cloro-5-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
12. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(4-cloro-3-trifluorometoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
13. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
14. 5-(*(R)*-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
15. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(4-clorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
16. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
17. Ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(3-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
18. Éster de etilo del ácido 5-(*(R)*-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-3-hidroxi-propilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico
19. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico
20. Ácido (*2R,4R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-4-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
21. Ácido (*2R,4R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
22. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-pirazin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-pentanoico
23. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1'-metil-2H,1'H-[3,4']bipirazolil-5-carbonil)amino]-pentanoico
24. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil]amino}-2-hidroxi-pentanoico
25. (*2R,4R*)-5-bifenil-4-il-4-{[5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
26. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
27. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
28. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
29. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
30. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
31. Ácido *(R)*-4-{[5-(3-acetilamino-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico
32. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
33. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
34. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-pentanoico
35. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(1-carboximetil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
36. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[1-(2-carboxi-etil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
37. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-hidroxi-pentanoico
38. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-pentanoico
39. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-bifenil-4-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-hidroxi-pentanoico
40. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil]amino}-2-hidroxi-pentanoico
41. Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
42	-OH		H	$C_{26}H_{28}N_4O_6$	493,20	493,2
43	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{29}H_{33}N_5O_6$	548,24	548,2
44	-OH		H	$C_{27}H_{29}N_5O_6$	520,21	520,2
45	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{29}H_{33}N_5O_6$	548,24	548,2
46	-OH		H	$C_{27}H_{29}N_5O_6$	520,21	520,2
47	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{29}H_{34}N_4O_6$	535,25	535,2
48	-OH		H	$C_{27}H_{30}N_4O_6$	507,22	507,2
49	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{29}H_{34}N_4O_6$	535,25	535,2
50	-OH		H	$C_{27}H_{30}N_4O_6$	507,22	507,2

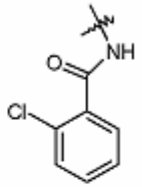
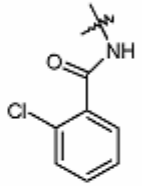
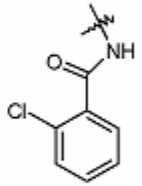
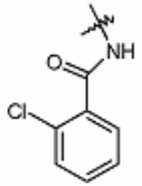
(continuación)

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
51	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{28}H_{32}N_4O_6$	521,23	521,4
52	$-OCH_2-CH_3$	-C(O)NH-ciclopropilo	H	$C_{27}H_{30}N_4O_5$	491,22	491,2
53	-OH		H	$C_{26}H_{28}N_4O_6$	493,20	493,2
54	$-OCH_2-CH_3$	-C(O)NH-ciclopropilo	H	$C_{27}H_{30}N_4O_5$	491,22	491,2
55	-OH	-C(O)NH-ciclopropilo	H	$C_{24}H_{26}N_4O_5$	463,19	463,2
56	-OH	$-C(O)NH-CH_2COOH$	H	$C_{24}H_{24}N_4O_7$	481,16	481,2
57	-OH	-C(O)NH-ciclopropilo	H	$C_{25}H_{26}N_4O_5$	463,19	463,2
58	$-OCH_2-CH_3$	$-C(O)NH_2$	H	$C_{24}H_{26}N_4O_5$	451,19	451,2
59	-OH	$-C(O)NH_2$	H	$C_{22}H_{22}N_4O_5$	423,16	424,0
60	-OH	$-C(O)-NHCH_3$	H	$C_{23}H_{24}N_4O_5$	437,17	437,4
61	-OH	$-C(O)NH-(CH_2)_2CH_3$	H	$C_{25}H_{28}N_4O_5$	465,21	465,2
62	$-OCH_2-CH_3$	$-C(O)-N(CH_3)_2$	H	$C_{26}H_{30}N_4O_5$	479,22	479,2
63	-OH	$-C(O)-N(CH_3)_2$	H	$C_{24}H_{26}N_4O_5$	451,19	451,2
64	$-OCH_2-CH_3$	$-C(O)-N(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$C_{29}H_{36}N_4O_5$	521,27	521,2
65	-OH	$-C(O)-N(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$C_{27}H_{32}N_4O_5$	493,24	493,2
66	$-OCH_2-CH_3$	$-C(O)-N(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$C_{29}H_{36}N_4O_5$	521,27	521,2
67	-OH	$-C(O)-N(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$C_{27}H_{32}N_4O_5$	493,24	493,4
68	$-OCH_2-CH_3$	$-C(O)NH-(CH_2)_2$-imidazole	H	$C_{29}H_{32}N_6O_5$	545,24	545,2
69	-OH	$-C(O)NH-(-CH_2)_2$-Imidazole	H	$C_{27}H_{28}N_6O_5$	517,21	517,2
70	-OH	$-C(O)-NH-(CH_2)_2-OH$	H	$C_{24}H_{26}N_4O_6$	467,19	467,2

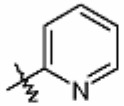
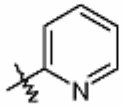
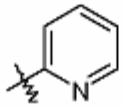
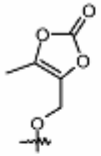
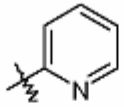
(continuación)

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*:	$[M+H]^+$
					calculado	encontrado
71	-OH	$-C(O)NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	H	$C_{26}H_{31}N_5O_5$	494,23	494,2
72	-OH	ciclopropilo	H	$C_{24}H_{25}N_3O_4$	420,18	420,2
73	-OH	$-CH(CH_3)_2$	H	$C_{24}H_{27}N_3O_4$	422,20	422,2
74	-OH	$-(CH_2)_2-CH_3$	H	$C_{24}H_{27}N_3O_4$	422,20	422,2
75	-OH	$-(CH_2)_3-CH_3$	H	$C_{25}H_{29}N_3O_4$	436,22	436,2
76	-OH	fenilo	H	$C_{27}H_{25}N_3O_4$	456,18	456,2
77	-OH	fenilo	$-(CH_2)_2-COOH$	$C_{30}H_{29}N_3O_6$	528,21	528,4
78	-OH	2-hidroxi-fenilo	$-CH_2-CHOH-CH_2OH$	$C_{30}H_{31}N_3O_7$	546,22	546,2
79	-OH	2-metoxi-fenilo	H	$C_{28}H_{27}N_3O_5$	486,20	486,6
80	-OH	2,5-dimetoxi-fenilo	H	$C_{29}H_{29}N_3O_6$	516,21	516,2
81	-OH	$2-CF_3$-fenilo	H	$C_{28}H_{24}F_3N_3O_4$	524,17	524,2
82	-OH	4-F-fenilo	H	$C_{27}H_{24}FN_3O_4$	474,18	474,2
83	-OH	4-Cl-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_4$	490,15	490,4
84	-OH	2-Cl-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_4$	490,15	490,4
85	$-OCH_2-CH_3$	2-Cl-fenilo	H	$C_{29}H_{28}ClN_3O_4$	518,18	518,4
86	-OH	2-metoxi,5-fluorofenilo	H	$C_{28}H_{26}FN_3O_5$	504,19	504,2
87	$-OCH-(CH_3)_2$	2-metoxi,5-fluorofenilo	H	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	546,23	546,2
88	$-OCH_2-CH_3$	2-metoxi,5-fluoro-fenilo	H	$C_{30}H_{30}FN_3O_5$	532,22	532,4
89	-OH	2-metiltiofeno	H	$C_{26}H_{25}N_3O_4S$	476,16	476,0
90	-OH	2-cloro-tiofeno	H	$C_{25}H_{22}ClN_3O_4S$	496,10	497,0
91	-OH	$-NHC(O)-CH_2CH_3$	H	$C_{24}H_{26}N_4O_5$	451,19	451,2
92	-OH	$-NHC(O)-(CH_2)_3CH_3$	H	$C_{26}H_{30}N_4O_5$	479,22	479,2
93	-OH	$-NHC(O)-O-CH_2CH_3$	H	$C_{24}H_{26}N_4O_6$	467,19	467,2
94	-OH	$-NHC(O)-CH_2-OCH_3$	H	$C_{24}H_{26}N_4O_6$	467,19	467,2

(continuación)

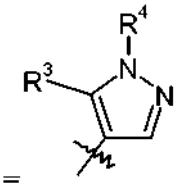
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*:	$[M+H]^+$
					calculado	encontrado
95	-OH	-NHC(O)-2-metoxi-fenil	H	$C_{29}H_{28}N_4O_6$	529,20	529,2
96	-OH		H	$C_{28}H_{25}ClN_4O_5$	533,15	533,2
97	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{30}H_{29}ClN_4O_5$	561,18	561,2
98	$-OCH_2-CH-(CH_3)_2$		H	$C_{32}H_{33}ClN_4O_5$	589,21	589,2
99	$-O-CH-(CH_3)_2$		H	$C_{31}H_{31}ClN_4O_5$	575,20	575,2
100	-OH	-NHC(O)-2-piridina	H	$C_{27}H_{25}N_5O_5$	500,19	500,2
101	-OH	$-NH_2$	H	$C_{2^}H_{22}N_4O_4$	395,16	395,0

(continuación)

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
102	-OH		H	$C_{26}H_{24}N_4O_4$	457,18	457,6
103	$-OCH_2-CH_3$		H	$C_{28}H_{28}N_4O_4$	485,21	485,6
104	$-OCH_2-CH-(CH_3)_2$		H	$C_{30}H_{32}N_4O_4$	513,24	513,6
105			H	$C_{31}H_{28}N_4O_7$	569,20	569,4
106	-OH	pirazina	H	$C_{25}H_{23}N_5O_4$	458,18	458,2
107	-O-CH-(CH_3)O C(O)O-ciclo-hexilo	$-C(O)CH_3$	H	$C_{32}H_{37}N_3O_8$	592,26	592,6
108	$-NH_2$	$-C(O)CH_3$	H	$C_{23}H_{24}N_4O_4$	421,18	421,2
109	-OH	$-CH(OH)-CH_3$	H	$C_{23}H_{25}N_3O_5$	424,18	424,2
110	-OH	$-CH(OH)-CH_3$	H	$C_{23}H_{25}N_3O_5$	424,18	424,4
111	-OH	$-C(CH_3)=N(OH)$	H	$C_{23}H_{24}N_4O_5$	437,17	437,4
112	-OH	$-(CH_2)_3-CH_3$	H	$C_{25}H_{29}N_3O_4$	436,22	436,4

42. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
43. Éster de etilo del ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(3-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
44. Ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(3-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
45. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(3-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
46. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(3-carbamoilpirrolidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
47. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
48. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
49. Éster de etilo del ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-pentanoico
50. Ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
51. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
52. Éster de etilo del ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxipentanoico
53. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico
54. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxipentanoico
55. Ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxipentanoico
56. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(carboximetil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
57. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxipentanoico
58. Éster de etilo del ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
59. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
60. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-metilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]pentanoico
61. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-propilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]pentanoico
62. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
63. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
64. Éster de etilo del ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(isobutil-metil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
65. Ácido *(2S,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(isobutilmetil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-pentanoico
66. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(isobutilmetil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-pentanoico
67. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(isobutilmetil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-pentanoico
68. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)pentanoico
69. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}amino)pentanoico
70. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
71. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
72. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
73. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-pentanoico
74. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-propil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-pentanoico
75. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
76. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
77. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[2-(2-carboxi-etil)-5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
78. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[2-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
79. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
80. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
81. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
82. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(4-fluorofenil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-2-hidroxi-pentanoico
83. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-
84. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-2-hidroxi-pentanoico
85. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
86. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
87. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico (sal de HCl)

88. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
89. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(5-metiltiofen-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
90. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(5-clorotiofen-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
91. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-propionilamino-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
92. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-pentanoilamino-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
93. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-etoxicarbonilamino-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
94. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-metoxi-acetilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
95. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-(2-metoxi-benzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
96. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorobenzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
97. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorobenzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
98. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorobenzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
99. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-{[5-(2-clorobenzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
100. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-({5-[(piridina-2-carbonil)-amino]-2H-pirazol-3-carbonil}-amino)-pentanoico
101. Ácido *(R)*-4-[(5-Amino-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-pentanoico
102. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
103. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
104. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
105. Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
106. Ácido *(2R, 4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-pirazin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]pentanoico
107. Éster de 1-ciclohexilxicarboniloxietilo del ácido *(2R, 4R)*-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-pentanoico
108. ((1R,3R)-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carbamoil-3-hidroxipropil)amida del ácido 5-acetil-2H-pirazol-3-carboxílico
109. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-((*S*)-1-hidroxietil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico
110. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-{[5-((*R*)-1-hidroxietil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanoico
111. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-{1-[(E)-hidroxiimino]-etil}-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
112. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(5-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico



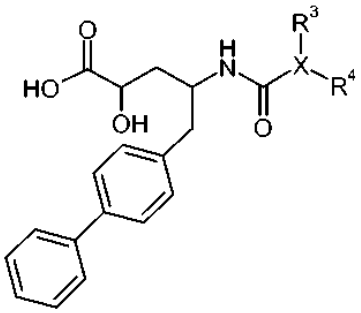
$-XR^3R^4 =$

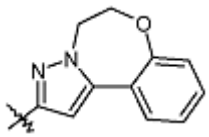
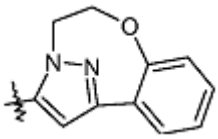
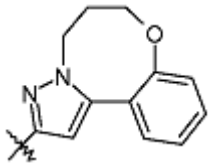
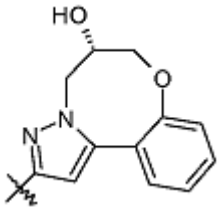
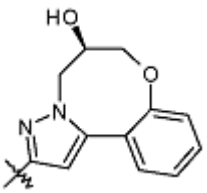
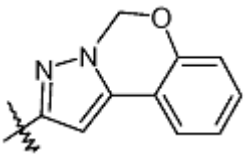
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
113	-OH	H	H	$C_{21}H_{21}N_3O_4$	380,15	380,2

113. Ácido *(R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1H-pirazol-4-carbonil)amino]pentanoico

EJEMPLO 16

Siguiendo los métodos que se describen en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos que tienen la fórmula siguiente se prepararon como sales de TFA.



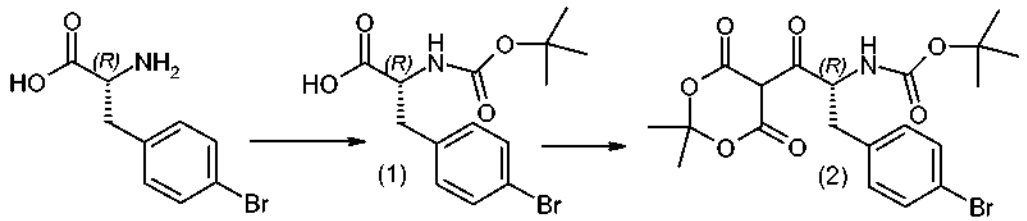
Ej.	-XR^{3}R^4	Fórmula	MS *m/z*: [M+H]$^+$	
			calculado	encontrado
1		$C_{29}H_{27}N_3O_5$	498,20	498,8
2		$C_{29}H_{27}N_3O_5$	498,20	498,6
3		$C_{30}H_{29}N_3O_5$	512,21	512,6
4		$C_{30}H_{29}N_3O_6$	528,21	528,4
5		$C_{30}H_{29}N_3O_6$	528,21	528,4
6		$C_{28}H_{25}N_3O_5$	484,18	484,6

1. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-4-[(4,5-dihidro-6-oxa-3,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
2. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(8-oxa-11,14-diaza-triciclo[9.2.1.02,7]tetradeca-1(14),2,4,6,12-pentaeno-12-carbonil)-amino]-pentanoico
3. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(10-oxa-5,6-diaza-triciclo[9.4.0.02,6]pentadeca-1(15),2,4,11,13-pentaeno-4-carbonil)-amino]-pentanoico

4. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[((S)-8-hidroxi-10-oxa-5,6-diaza-triciclo[9.4.0.02,6]pentadeca-1(15),2,4,11,13-pentaeno-4-carbonil)-amino]-pentanoico
5. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[((R)-8-hidroxi-10-oxa-5,6-diaza-triciclo[9.4.0.02,6]pentadeca-1(15),2,4,11,13-pentaeno-4-carbonil)-amino]-pentanoico
6. Ácido *(2R,4R)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-oxa-3,3a-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-2-carbonil)-amino]-pentanoico

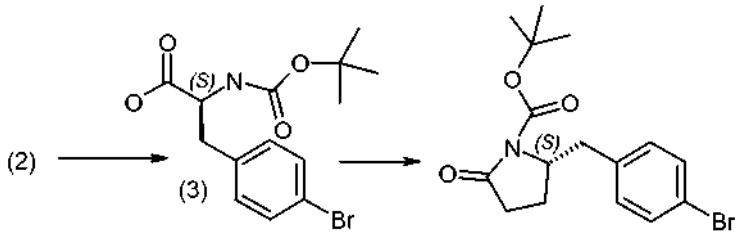
Preparación 9

Éster de *t*-Butilo del Ácido *(S)*-2-(4-Bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxílico



A una solución de ácido *(R)*-2-amino-3-(4-bromofenil)propiónico (50 g, 0,2 mol) en MeCN (700 ml) se añadió una solución de NaOH (16,4 g, 0,4 mol) en agua (700 ml) a -5 ºC. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de $(Boc)_2O$ (44,7 g, 0,2 mol) en MeCN (100 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del MeCN, el residuo se diluyó con DCM (800 ml) y se acidificó con HCl 1 M a pH = 2 a -5 ºC. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el compuesto 1 (66,5 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 366 (M+Na), 709 (2M+Na).

A una solución del compuesto 1 (66,5 g, 193 µmoles), ácido de Meldrum (33,4 g, 232 mmol) y DMAP (37,7 g, 309 mmol) en DCM anhidro (600 ml), se añadió gota a gota una solución de DCC (47,9 g, 232 mmol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 ºC durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche. Se observaron cristales de diciclohexilurea. La mezcla se filtró, se lavó con $KHSO_4$ al 5% (5 x 200 ml), NaCl acuoso saturado (200 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro con refrigeración durante una noche. A continuación, la solución se evaporó para producir el compuesto 2 en bruto (91 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 492 (M+Na), 961 (2M+Na).

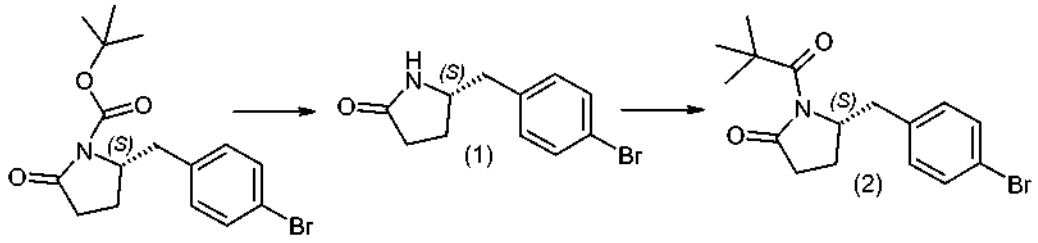


A una solución del compuesto 2 en bruto (91 g, 193 mmol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (127,5 g, 2,1 mol) a -5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 ºC durante 30 minutos, a continuación se añadió $NaBH_4$ (18,3 g, 483 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora. Después de agitar durante otra hora a -5 ºC, se añadió NaCl acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante lavado con Et_2O para producir el compuesto 3 (68 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 478 (M+Na), 933 (2M+Na).

Una solución del compuesto 3 (68 g, 149 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para producir el compuesto del título (38 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS: 376 (M+Na), 729 (2M+Na).

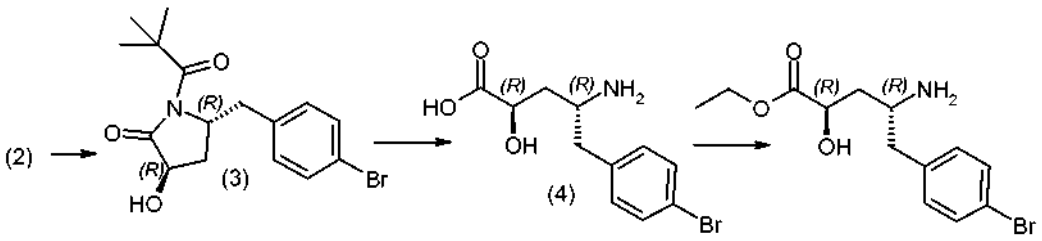
Preparación 10

Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-4-Amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico



A una solución de éster de *t*-butil del ácido *(S)*-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxílico (38 g, 107 mmol) en DCM anhidro (250 ml) se añadió TFA (20 ml, 0,27 mol) a -5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 200 ml), agua (200 ml), NaCl acuoso saturado (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir el compuesto 1 en bruto (24 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 254 (M+H).

A una solución de NaH (8,6 g, 250 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto 1 (24 g, 94 mmol) en THF anhidro (200 ml) durante 30 minutos a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a 0 ºC, se añadió cloruro de pivaloílo (18 g, 150 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 25:1) para producir el compuesto 2 (18 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 360(M+Na).



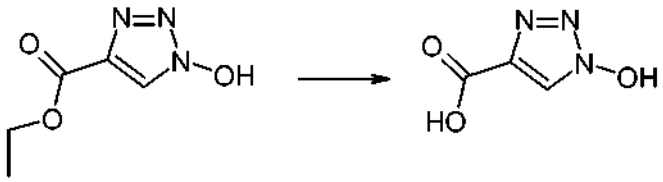
A una solución del compuesto 2 (18 g, 53 mmol) en THF anhidro (250 ml) se añadió gota a gota HMDSNa (47,7 ml, 96 mmol) durante 30 minutos a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -78 ºC durante 90 minutos, se añadió una solución de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)oxaziridina (31,6 g, 106 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar a -78 ºC durante 2 horas, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraran, y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 15:1) para producir el compuesto 3 (8,9 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 376 (M+Na).

Una solución del compuesto 3 (8,9 g, 25 mmol) en HCl concentrado (81 ml, 81 mmol) se calentó a 100 ºC durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente lavando con Et_2O para producir el compuesto 4 (7 g) en forma de una sal sólida de HCl de color amarillo claro. LC-MS: 323 (M+ H).

Una solución del compuesto 4 (7 g, 22 mmol) en EtOH (10 ml) se combinó con HCl 8 M en EtOH (120 ml, 960 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 ºC durante 16 horas, a continuación se concentró. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante lavado con Et_2O para producir el compuesto del título (6 g) en forma de una sal sólida de HCl de color amarillo claro. LC-MS: 352 (M+ H).

Preparación 11

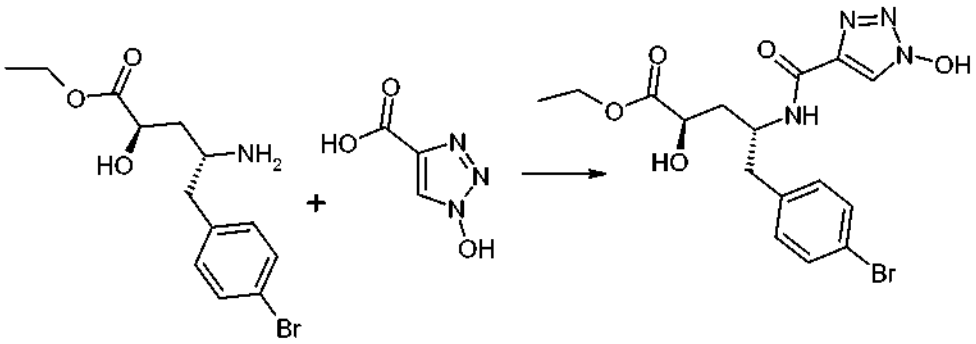
Ácido 1-Hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Éster de etilo del ácido 1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carboxílico (2,0 g, 13 mmol) y EtOH (25 ml) se combinaron con una solución disuelta previamente de monohidrato de hidróxido de litio (1,6 g, 38,2 mmol) y agua (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró parcialmente y se acidificó con HCl para provocar precipitación. El sólido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (1,3 g).

Preparación 12

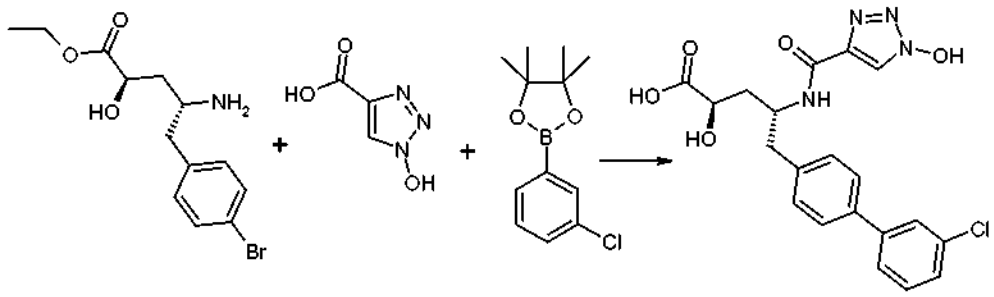
Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



Ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (163 mg, 1,3 mmol), HCTU (523 mg, 1,3 mmol) y DMF se combinaron y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (661 µl, 3,8 mmol) y éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico (4 mg, 1,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó (columna C 18; MeCN al 20-70% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (330 mg).

EJEMPLO 17

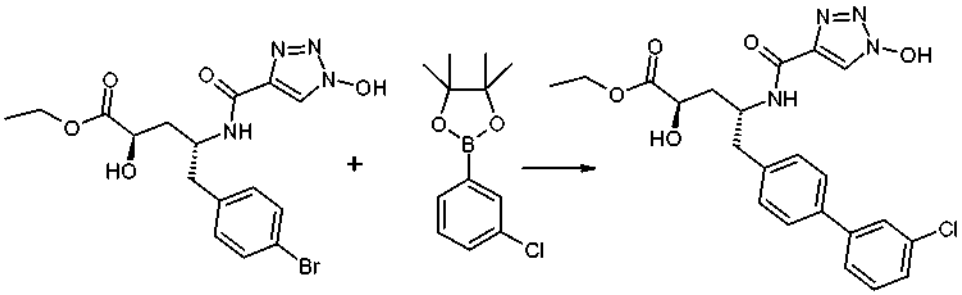
A. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]pentanoico



Ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (17,6 mg, 136 µmol) y HCTU (56,4 mg, 136 µmol) se combinaron en DMF y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (71,2 µl, 409 µmol) y éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico (43 mg, 140 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó (columna en fase inversa C 18). El material purificado se combinó con ácido 3-clorofenilborónico, éster de pinacol (48,1 mg, 202 µmol), K_2CO_3 (41,8 mg, 302 µmol), EtOH (1 ml) y agua (0,3 ml). El oxígeno se retiró (alto vacío) y se añadió rápidamente SilicaCat®Pd (0) (carga de 0,09 mmol/g; 112 mg, 10,1 µmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se sometió a

microondas a 100 ºC durante 20 minutos, a continuación se concentró. El material se disolvió de nuevo en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (12 mg; pureza de un 95%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}ClN_4O_5$, 431,10; encontrado 431,4.

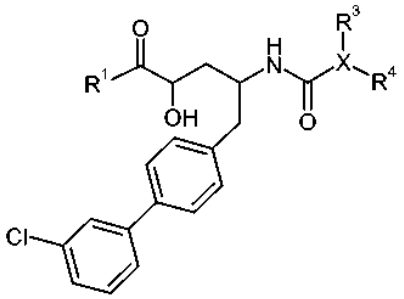
B. Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]pentanoico

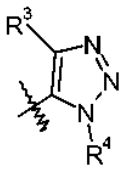


Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (120 mg, 281 µmol) y ácido 3-clorofenilborónico, éster de pinacol (120 mg, 506 µmol) se combinaron con K_2CO_3 (116 mg, 842 µmol), EtOH (3 ml), y agua (0,8 ml). A continuación se añadió SilicaCat®DPP-Pd (carga de 280 µmol/g; 1 mg, 28 µmol) y la mezcla se calentó a 90 ºC y la reacción se controló por LC/MS. La reacción se detuvo después de 2 horas, y la mezcla se filtró, se concentró y se purificó (columna en fase inversa C18; MeCN al 30-70% en agua con TFA al 0,05%). Se añadió EtOH (5,0 ml, 86 mmol) y HCl 4 M en dioxano(1,5 ml, 6,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, a continuación se concentra y se purificó (columna en fase inversa C 18; MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (20 mg; pureza de un 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}ClN_4O_5$, 459,14; encontrado 459,4.

EJEMPLO 18

Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la siguiente fórmula como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.

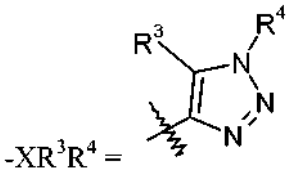




$-XR^3R^4 =$

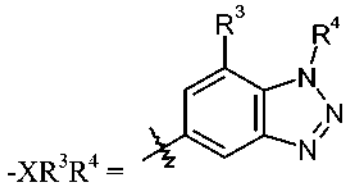
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	$-OCH_2CH_3$	H	H	$C_{22}H_{23}ClN_4O_4$	443,14	443,4

1. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
2	-OH	H	H	$C_{20}H_{19}ClN_4O_4$	415,11	415,4

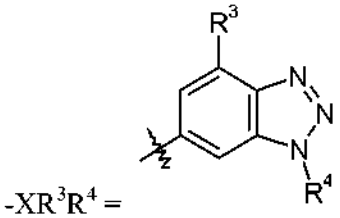
2. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
3	-OH	H	-OH	$C_{24}H_{21}ClN_4O_5$	481,12	481,2
4	$-OCH_2CH_3$	H	-OH	$C_{26}H_{25}ClN_4O_5$	509,15	509,2

3. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico

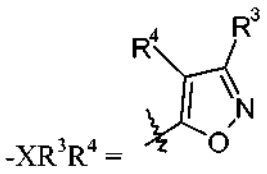
4. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
5	-	H	-OH	$C_{28}H_{29}Cl_4O_5$	537,18	537,2
6	$-OCH(CH_3)_2$	H	-OH	$C_{27}H_{27}ClN_4O$	523,17	523,2

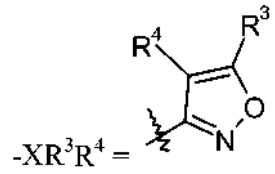
5. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico

6. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



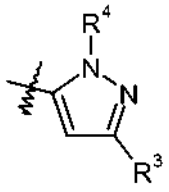
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
7	-OH	$-C(O)CH_3$	H	$C_{23}H_{21}ClN_2O$	457,11	457,2
8	-OH	$-OCH_3$	H	$C_{22}H_{21}ClN_2O$	445,11	445,2
9	-OH	Cl	H	$C_{21}H_{18}Cl_2N_2$	449,06	450,3
10	-OH	$-CH(CH_3)_2$	H	$C_{24}H_{25}ClN_2O$	457,15	457,4
11	-OH	$-(CH_2)_2CH_3$	H	$C_{24}H_{25}ClN_2O$	457,15	457,4
12	-OH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$C_{25}H_{27}ClN_2O$	471,16	471,4
13	-OH	$-C(OH)(CH_3)_2$	H	$C_{24}H_{21}ClN_2O$	473,14	472,8
14	-OH	$-C(CH_3)_3$	H	$C_{25}H_{27}ClN_2O$	471,16	470,8

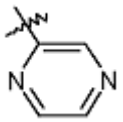
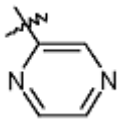
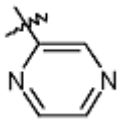
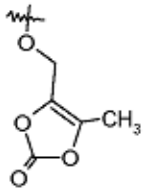
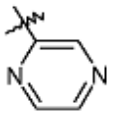
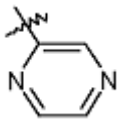
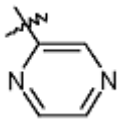
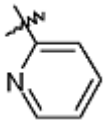
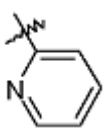
7. Ácido *(2R,4R)*-4-[(3-acetil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico
8. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
9. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-cloro-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
10. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-isopropil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
11. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-propil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
12. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-isobutil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
13. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico
14. Ácido *(2R,4R)*-4-[(3-terc-butil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico

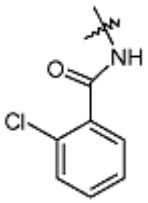
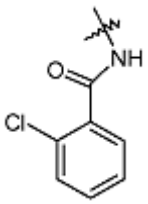
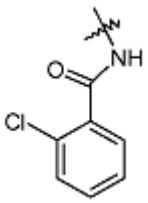
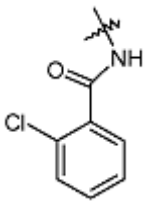
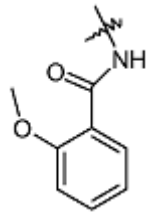
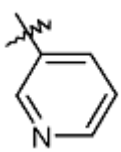


Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
15	-OH	2-clorofenilo	H	$C_{27}H_{22}ClN_2O_5$	525,09	525,4
16	-OH	2-hidroxifenilo	H	$C_{27}H_{23}ClN_2O_6$	507,12	507,2

15. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[5-(2-clorofenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
16. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxifenil)-isoxazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
17	-OH	2-hidroxi-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_5$	506,14	506,0
18	$-OCH_2CH_3$	2-hidroxi-fenilo	H	$C_{29}H_{28}ClN_3O_5$	534,17	534,2
19	-OH		H	$C_{25}H_{22}ClN_5O_4$	492,14	492,2
20	$-OCH_2CH_3$		H	$C_{27}H_{26}ClN_5O_4$	520,17	520,2
21	$-OCH_2-CH(CH_3)$		H	$C_{29}H_{30}ClN_5O_4$	548,20	548,2
22			H	$C_{30}H_{26}ClN_5O_7$	604,15	604,1
23	-OH		H	$C_{26}H_{23}ClN_4O_4$	491,14	491,2
24	$-OCH_2CH_3$		H	$C_{28}H_{27}ClN_4O_4$	519,17	519,2
25	$-OCH_2-CH(CH_3)$		H	$C_{30}H_{31}ClN_4O_4$	547,20	547,1
26	$-OCH(CH_3)$		H	$C_{29}H_{29}ClN_4O_4$	533,19	533,2

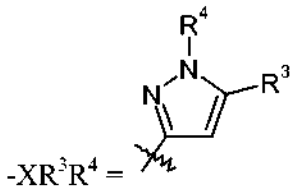
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
27	-OH		H	$C_{28}H_{24}Cl_2N_4O_5$	567,11	567,1
28	$-OCH_2CH_3$		H	$C_{30}H_{28}Cl_2N_4O_5$	595,14	595,1
29	$-OCH_2-CH(CH_3)$		H	$C_{32}H_{32}Cl_2N_4O_5$	623,18	623,2
30	$-OCH(CH_3)$		H	$C_{31}H_{30}Cl_2N_4O_5$	609,16	609,2
31	-OH		H	$C_{29}H_{27}ClN_4O_6$	563,16	563,2
32	-OH	$-CH(OH)-CH_3$	H	$C_{23}H_{24}ClN_3O_5$	458,14	458,4
33	$-OCH_2CH_3$			$C_{28}H_{27}ClN_4O_4$	519,17	519,4

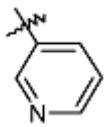
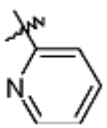
17. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)

18. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(2-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico (sal de TFA)

19. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-pirazin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

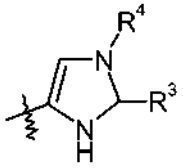
20. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-pirazin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
21. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-pirazin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
22. Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido *(2S,4S)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-pirazin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
23. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
24. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
25. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
26. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
27. Ácido *(2R,4R)*-4-{[5-(2-clorobenzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
28. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-{[5-(2-cloro-benzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
29. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-4-{[5-(2-cloro-benzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
30. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-4-{[5-(2-cloro-benzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)
31. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(2-metoxi-benzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
32. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(1-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-pentanoico
33. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-3-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
34	-OH		H	$C_{26}H_{23}ClN_4O_4$	491,14	491,2
35	-OH	-OH	$-CH_3$	$C_{22}H_{22}ClN_3O_5$	444,12	444,4
36	$-OCH_2-CH(CH_3)$	-OH	$-CH_3$	$C_{26}H_{30}ClN_3O_5$	500,19	500,0
37	-OH	-OH		$C_{26}H_{23}ClN_4O_5$	507,14	506,8
38	-OH	-OH	2-fluoro-fenilo	$C_{27}H_{23}ClFN_3O_5$	524,13	523,8
39	-OH	-OH	3-clorofenilo	$C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_5$	540,10	539,6
40	-OH	$-OCH_2-CH_3$	H	$C_{23}H_{24}ClN_3O_5$	458,14	458,4

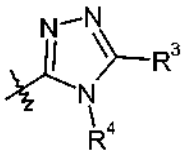
34. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
35. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico

36. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
37. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
38. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
39. Ácido *(2R,4S)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
40. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

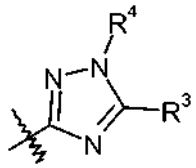
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
41	-OH	=O	fenilo	$C_{27}H_{24}ClN_3O_5$	506,14	506,2
42	-OH	=O	3-clorofenilo	$C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5$	541,10	540,6
43	-OH	=O	2-clorofenilo	$C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5$	541,10	540,6
44	-OH	=O	4-fluorofenilo	$C_{26}H_{22}ClFN_4O_5$	525,13	524,8

41. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
42. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[1-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
43. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[1-(2-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico
44. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

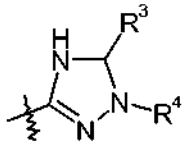
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
45	-OH	$-CF_3$	H	$C_{21}H_{18}ClF_3N_4$	483,10	483,0

45. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-trifluorometil-4H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

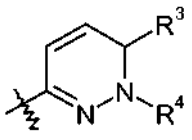
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
46	-OH	Cl	H	$C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_4$	449,07	449,0

46. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(5-cloro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
47	-OH	=O	fenil	$C_{26}H_{23}ClN_4O_5$	507,14	507,2

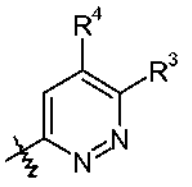
47. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
48	-OH	=O	bencilo	$C_{29}H_{26}ClN_3O_5$	532,16	532,2
49	-OH	=O	fenilo	$C_{28}H_{24}ClN_3O_5$	518,14	518,2

48. Ácido *(2R,4R)*-4-[(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carbonil)-amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (sal de TFA)

49. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazina-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

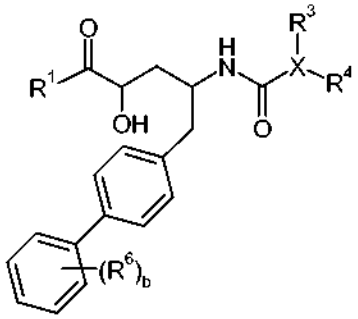
$-XR^3R^4 =$ 

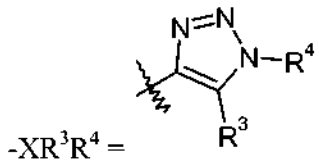
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
50	-OH	-OH	H	$C_{22}H_{20}ClN_3O_5$	442,11	442,0

50. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(6-hidroxi-piridazina-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

EJEMPLO 19

Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la siguiente fórmula como el compuesto precursor.

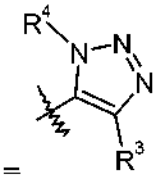




-XR^3R^4 =

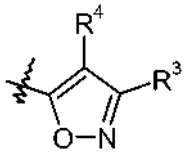
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
1	-OH	H	-OH	2	2',5'-diCl	$C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_5$	465,07	465,2
2	$-OCH_2-CH(CH_3)_2$	H	-OH	2	2',5'-diCl	$C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_5$	521,13	521,2
3	$-OCH-(CH_3)_2$	H	-OH	2	2',5'-diCl	$C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_5$	507,11	507,2
4	$-O-CH_2CH_3$	H	-OH	2	2',5'-diCl	$C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_5$	493,10	493,2
5	$-O-(CH_2)_5-CH_3$	H	-OH	2	2',5'-diCl	$C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_5$	563,18	563,2
6	-OH	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{18}ClFN_4O_5$	449,10	449,2
7	$-OCH_2-CH(CH_3)_2$	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{26}ClFN_4O_5$	505,16	505,2
8	$-OCH-(CH_3)_2$	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{24}ClFN_4O_5$	491,14	491,4
9	$-O-CH_2CH_3$	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{22}H_{22}ClFN_4O_5$	477,13	477,0
10	$-O-(CH_2)_5-CH_3$	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{27}H_{32}ClFN_4O_5$	547,20	547,2
11	$-OCH-(CH_3)_2$	H	$-O-CH_2O-C(O)-CH-(CH_3)_2-NH_2$	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{29}H_{35}ClFN_5O_7$	620,22	620,0
12	-OH	H	-OH	2	$2'-CH_3$, 5'-Cl	$C_{21}H_{21}ClN_4O_5$	445,12	445,4
13	$-OCH_2-CH(CH_3)_2$	H	-OH	2	$2'-CH_3$, 5'-Cl	$C_{25}H_{29}ClN_4O_5$	501,18	501,4
14	$-OCH-(CH_3)_2$	H	-OH	2	$2'-CH_3$, 5'-Cl	$C_{24}H_{27}ClN_4O_5$	487,17	487,4
15	$-O-CH_2CH_3$	H	-OH	2	$2'-CH_3$, 5'-Cl	$C_{23}H_{25}ClN_4O_5$	473,15	473,2
16	$-O-(CH_2)_5-CH_3$	H	-OH	2	$2'-CH_3$, 5'-Cl	$C_{28}H_{35}ClN_4O_5$	543,23	543,4
17	-OH	H	-OH	1	$2'-OCH_3$	$C_{21}H_{22}N_4O_6$	427,15	427,2

1. Ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
2. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
3. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
4. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
5. Éster de heptilo del ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
6. Ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
7. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
8. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
9. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
10. Éster de heptilo del ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
11. Éster de isopropilo del ácido *(2R,4R)*-4-{[1-((*S*)-2-amino-3-metil-butiriloximetoxi)-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil]-amino}-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico
12. Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
13. Éster de isobutilo del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
14. Éster de isopropilo del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
15. Éster de etilo del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
16. Éster de heptilo del ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
17. Ácido *(2R,4R)*-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

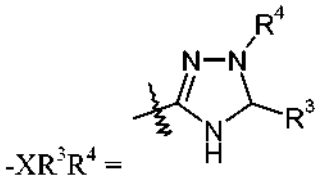
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
18	-OH	H	$-OCH_2O-C(O)-CH_3$	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{22}ClFN_4O_7$	521,12	521,1

18. Ácido *(2R,4R)*-4-[(3-acetoximetoxi-3H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

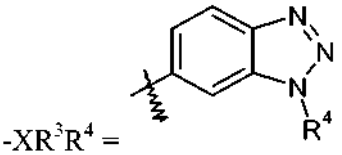
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
19	-OH	$-OCH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{22}H_{20}ClFN_2O_6$	463,10	463,2

19. Ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
20	-OH	=O	fenilo	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{22}ClFN_4O_5$	525,13	525,2

20. Ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico



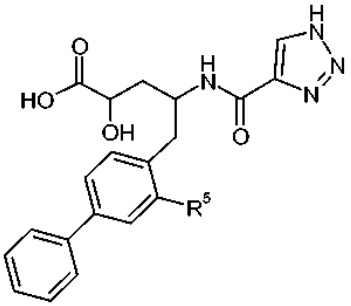
Ej.	R^1	R^4	b	R^6	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
						calculado	encontrado
21	-OH	$-OCH_2O-C(O)-CH_3$	2	2',5'-diCl	$C_{27}H_{24}Cl_2N_4O$	587,10	587,1
22	$-OCH_2CH-$	$-OCH_2O-C(O)CH-(CH_3)_2NH_2$	1	3'-Cl	$C_{34}H_{40}ClN_5O_7$	666,26	666,0

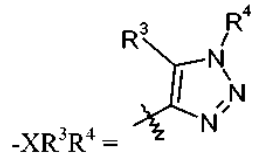
21. Ácido *(2R,4R)*-4-[(3-acetoximetoxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico

22. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-4-{[3-((*S*)-2-amino-3-metil-butiriloximetoxi)-3H-benzotriazol-5-carbonil]-amino}-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico

EJEMPLO 20

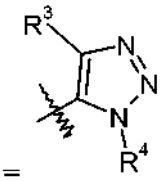
Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la siguiente fórmula como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.





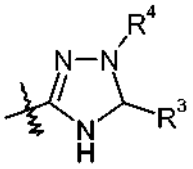
Ej.	R^3	R^4	R^5	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	H	H	Cl	$C_{20}H_{19}ClN_4O_4$	415,11	415,4

1. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^3	R^4	R^5	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	H	H	Cl	$C_{20}H_{19}ClN_4O_4$	415,11	415,2

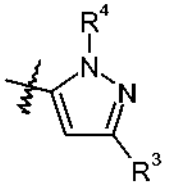
2. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

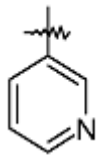
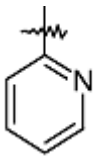
Ej.	R^3	R^4	R^5	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
3	=O	3-clorofenilo	Cl	$C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5$	541,10	541,2
4	=O	fenilo	Cl	$C_{26}H_{23}ClN_4O_5$	507,14	507,2

3. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-4-{[1-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-pentanoico

4. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1.2.4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico

$-XR^3R^4 =$ 

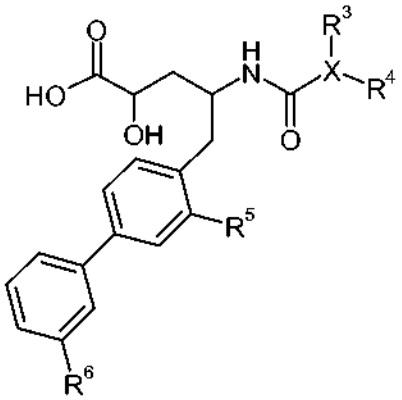
Ej.	R^3	R^4	R^5	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
5	$-C(O)N(CH_3)_2$	H	Cl	$C_{24}H_{25}ClN_4O$	485,15	486,2

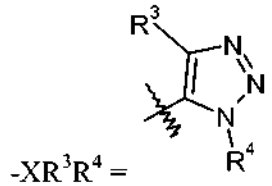
Ej.	R^3	R^4	R^5	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
6	-C(O)N(CH_3)-[(CH_2)$_2$OCH_3]	H	Cl	$C_{26}H_{29}ClN_4O$	529,18	529,2
7	-C(O)-CH_3	H	Cl	$C_{23}H_{22}ClN_3O$	456,12	456,2
8		H	Cl	$C_{26}H_{23}ClN_4O_4$	491,14	491,2
9		H	Cl	$C_{26}H_{23}ClN_4O_4$	491,14	493,2

5. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-4-[(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-pentanoico
6. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-({5-[(2-metoxi-etil)-metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}-amino)-pentanoico
7. Ácido *(2R,4R)*-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico
8. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-3-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
9. Ácido *(2R,4R)*-5-(3-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)

EJEMPLO 21

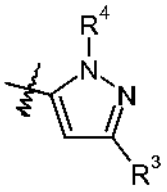
Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la siguiente fórmula como el compuesto precursor.





Ej.	R^3	R^4	R^5	R^6	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
						calculado	encontrado
1	H	H	Cl	Cl	$C_{20}H_{18}Cl_2N_4O_4$	449,07	449,0

1. Ácido *(2R,4R)*-5-(3,3'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico

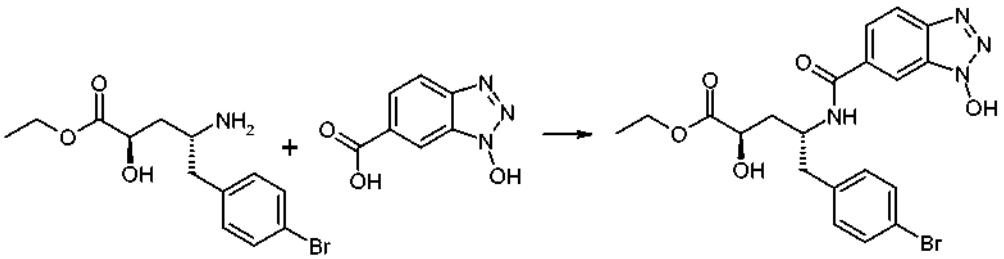
$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^3	R^4	R^5	R^6	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
						calculado	encontrado
2	$-CH_2OCH_3$	H	Cl	Cl	$C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_5$	492,10	492,2

2. Ácido *(2R,4R)*-5-(3,3'-dicloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metoximetil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico

Preparación 13

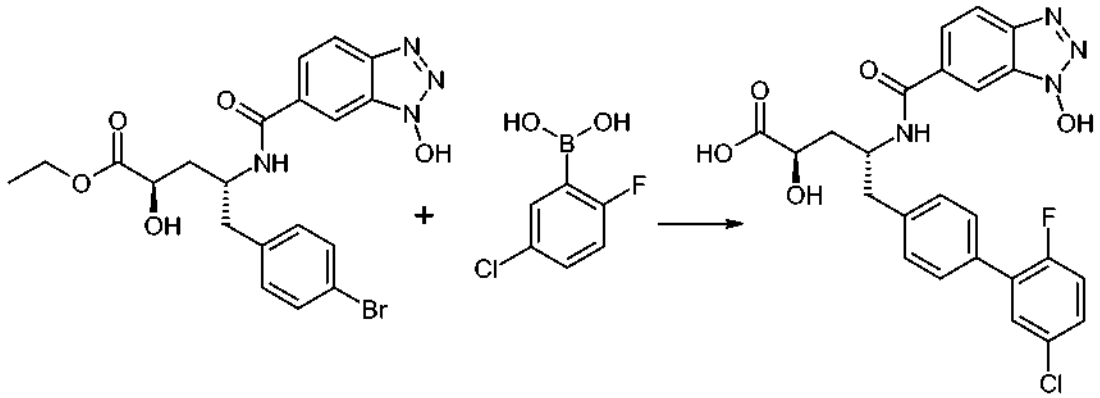
Éster de Etilo del Ácido *(2R,4R)*-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



Se añadió HCTU (837 mg, 2,0 mmol) a una solución de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (362 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. DIPEA (529 µl, 3,0 mmol) y a continuación se añadió éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-pentanoico (320 mg, 1,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó (columna C 18, 55 g, MeCN al 20-70% en agua con TFA al 5%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de 365 mg).

EJEMPLO 22

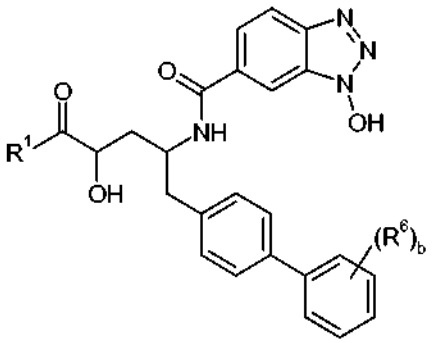
Ácido *(2R,4R)*-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



Se añadió SilicaCat®DPP-Pd (carga de 0,3 mmol/g; 37,4 mg, 10 µmol) a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico (50,0 mg, 105 µmol), el ácido fenilo borónico (157 µmol, 1,5 equiv.) y K_2CO_3 (43,4 mg, 314 µmol) en EtOH (500 µl) y agua (150 µl), y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 10 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, tras lo cual se añadió 1,0 M de LiOH en agua (838 µl, 838 µmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (17,9 mg; pureza de un 98%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{20}ClFN_4O_5$, 499,11; encontrado 499,2.

EJEMPLO 23

Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la siguiente fórmula como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.



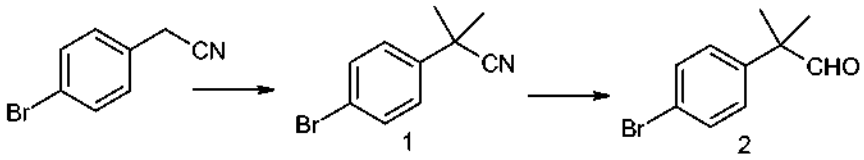
Ej.	R^1	a	R^6	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	1	3'-CH_3	$C_{25}H_{24}N_4O_5$	461,17	461,2
2	-OH	2	2'-CH_3, 5'-Cl	$C_{25}H_{24}ClN_4O_5$	496,14	495,2
3	-OH	1	2'-OCH_3	$C_{25}H_{24}N_4O_6$	477,17	477,2
4	-OH	2	2',5'-diCl	$C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_5$	515,08	515,0
5	-OCH_2CH_3	2	2',5'-diCl	$C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_5$	543,11	543,2
6	-$OCH_2CH(CH_3)_2$	2	2',5'-diCl	$C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_5$	571,14	571,2

Ej.	R^1	a	R^6	Fórmula	MS *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
7	$-OCH(CH_3)_2$	2	2',5'-diCl	$C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_5$	557,13	557,1
8	-OH	2	3'-Cl, 5'-OH	$C_{24}H_{21}ClN_4O_6$	497,12	497,2

1. Ácido *(2S,4S)*-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-5-(3'-metil-bifenil-4-il)-pentanoico
2. Ácido *(2S,4S)*-5-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
3. Ácido *(2S,4S)*-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-pentanoico
4. Ácido *(2S,4S)*-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
5. Éster de etilo del ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
6. Éster de isobutilo del ácido *(2R,4R)*-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
7. Éster de isopropilo del ácido (2R,4R)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico (sal de TFA)
8. Ácido *(2S,4S)*-5-(3'-cloro-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico

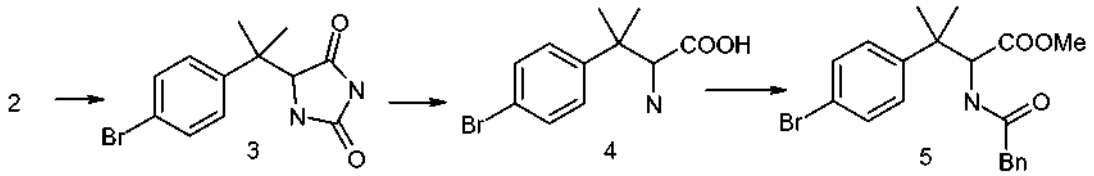
Preparación 14

Éster de *t*-Butilo del Ácido *(S)*-2-(1-bifenil-4-il-1-metiletil)-5-oxo-pirrolidina-y-carboxílico



A una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (130,0 g, 0,7 mol) y yodometano (103,9 ml, 1,7 mol) en THF (1,0 l) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 66,7 g, 1,7 mol) en porciones pequeñas a 10 ºC. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a 10 ºC durante otras 2 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (2,0 l) y se extrajo con EtOAc (1,5 l). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto 1 (175 g, que contiene aceite mineral) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H).

A una solución del compuesto 1 (175 g, que contiene aceite mineral) en DCM (1,0 l) se añadió DIBAL (solución 1,0 M en DCM, 700 ml, 0,70 mol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1,5 horas y a continuación se inactivó cuidadosamente con HCl 3,0 N (1,0 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentró para producir el compuesto 2 (180 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,48 (s, 1H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H).

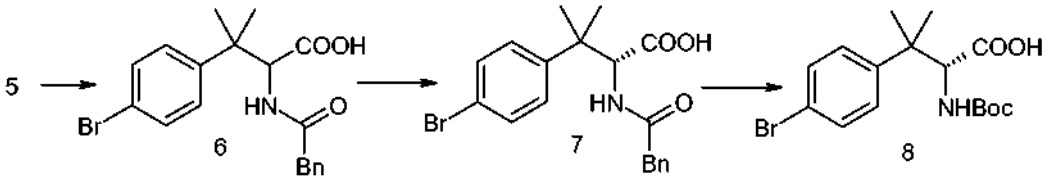


A una solución acuosa de NaCN (32,7 g en 1,0 l de H_2O, 0,7 mol) se añadieron $(NH_4)_2CO_3$ (380 g, 4,0 mol) y el compuesto 2 (180 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y a continuación se concentró a presión reducida a 75 ºC. Se añadió agua (350 ml) al residuo y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se suspendió en éter de petróleo (700 ml) y agua (250 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto 3 (150 g) en forma

de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Una suspensión del compuesto 3 (150 g, 0,51 mol) en NaOH 6,0 N (400 ml) y etano-1,2-diol (300 ml) se agitó a 120 ºC durante 38 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de HCl. El precipitado se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto 4 (250 g, que contiene sal de NaCl) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

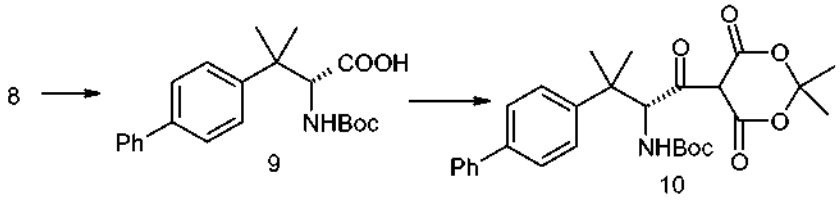
A una suspensión del compuesto 4 (250 g, que contiene sal de NaCl) en MeOH (1,0 l) se añadió cloruro de tionilo (72,0 ml, 1,0 mol) gota a gota a 5 C. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (1,0 l) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,5 l). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó Na_2SO_4 sobre anhidro y se concentró para producir el éster de metilo correspondiente (90,0 g). Se añadió cloruro de 2-fenilacetilo (48,6 g, 0,32 mol) gota a gota a una solución del éster (90,0 g) y Et_3N (56,5 ml, 0,41 mol) en DCM (1,0 l) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La mezcla se lavó con HCl 1,0 N (500 ml) y NaCl acuoso saturado, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir el compuesto 5 (120 g). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,68 (s a, 1H), 4,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).



A una solución del compuesto 5 (120 g, 0,30 mol) en MeOH (500 ml) se añadió NaOH 4,0 N (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación el pH se ajustó a pH = 1 con HCl 3,0 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristalizó en EtOAc/hexanos para producir el compuesto 6 (82,0 g). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Una suspensión del compuesto 6 (82,0 g, 0,21 mol) en agua destilada (3,0 l) se ajustó a pH = 8,5 con LiOH 3,0 N y se formó una solución transparente. Se añadió penicilinasa inmovilizada (20,0 g) y la mezcla resultante se agitó a 37 ºC durante 60 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH = 1 con HCl 3,0 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron para producir el compuesto 7 (59,0 g, ee de un 80%, que contiene ácido 2-fenilacético).

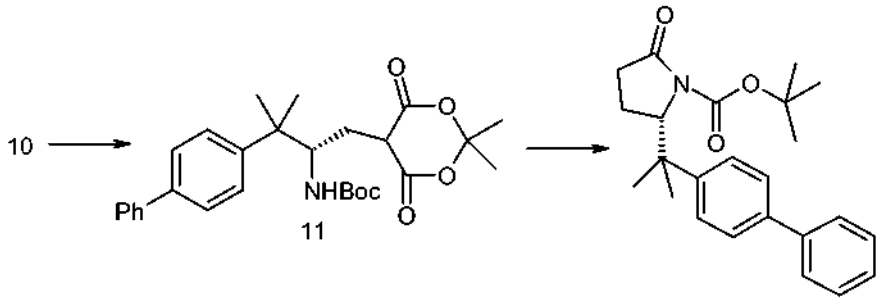
Una suspensión del compuesto 7 (59,0 g, que contiene ácido 2-fenilacético) en HCl 6,0 N (500 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se lavó con EtOAc (300 ml) y la fase acuosa se concentró a presión reducida para producir el aminoácido correspondiente en forma de su sal de clorhidrato. La sal se disolvió en agua (300 ml) y la solución se ajustó a (pH = 11). Se añadió una solución de $(BOC)_2O$ (33,0 g, 0,2 mol) en acetona (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con hexanos (200 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH = 2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron para producir el compuesto 8 (37,0 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,48 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).



Una mezcla del compuesto 8 (37,0 g, 0,1 mol) en dioxano (200 ml) y K_2CO_3 1,0 N (200 ml) se desgasificó durante 30 minutos con nitrógeno, seguido de la adición de ácido fenilborónico (13,4 g, 0,1 mol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,6 g, 1,4 mmol). La mezcla se calentó a 75 ºC durante 8 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con EtOAc/hexanos (150 ml, 1:1) y la fase acuosa se ajustó a pH = 2 y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml).

Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron para producir el compuesto 9 (31,0 g, rendimiento de un 84%) en forma de un sólido de color blanco.

Una solución del compuesto 9 (31,0 g, 84 mmol), ácido de Meldrum (13,3 g, 92 mmol) y DMAP (15,4 g, 0,13 mol) en DCM (400 ml) se enfrió a -5 ºC y se añadió una solución de DCC (19,0 g, 92 mmol) en DCM (200 ml) durante 1 hora. La mezcla se agitó a -5 ºC durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se lavó con HCl 1,0 N (2 x 700 ml) y NaCl acuoso saturado, respectivamente. Después de secar la fase orgánica, que contenía el compuesto 10, sobre $MgSO_4$ anhidro, éste se usó directamente para la siguiente etapa sin concentración.

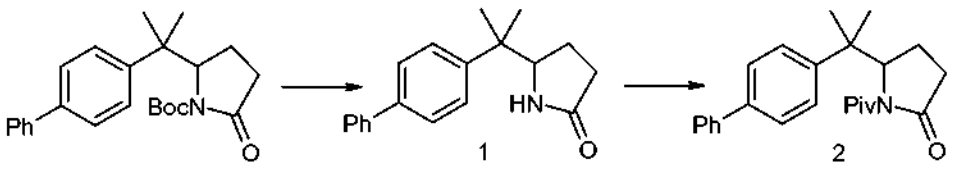


Una solución del compuesto 10 en DCM (600 ml) se enfrió a -5 ºC y se añadió AcOH (45,0 ml). A continuación se añadió $NaBH_4$ (7,0 g, 0,2 mol) en porciones pequeñas durante 30 minutos y la mezcla se agitó a -5 ºC durante 3 horas. Se añadió agua (50,0 ml) gota a gota seguido de la adición de NaCl acuoso saturado (450 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 300 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 300 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto 11 (32,0 g, ee de un 75%) en forma de un sólido de color blanquecino. Después de recristalización en EtOH, se obtuvo el compuesto quiralmente puro 11 (13,0 g). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,61 (m, 10H), 4,46 (s a, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,72 (s a, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).

Una solución del compuesto 11 (13,0 g, 27,0 mmol) en tolueno (100,0 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se recristalizó en hexanos/EtOAc (3:1) para producir el compuesto del título (8,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

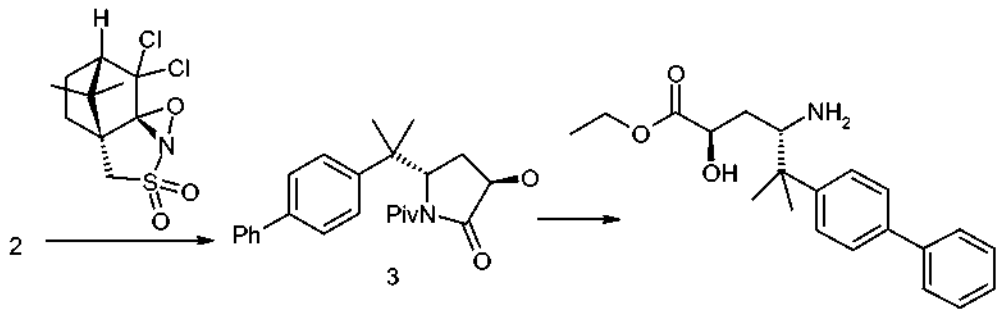
Preparación 15

Éster de Etilo del Ácido *(2R,4S)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metilhexanoico



Una mezcla de éster de *t*-butilo del ácido *(S)*-2-(1-bifenil-4-il-1-metiletil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (14,0 g, 36,9 mmol, racémico) en una solución de HCl-EtOAc 3,0 N (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto 1 (10,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución del compuesto 1 (10,0 g, 35,8 mmol) en THF (80,0 ml) se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 15,0 ml) gota a gota a -78 ºC. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos se añadió cloruro de pivaloílo (4,8 ml, 39,4 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 hora y a continuación se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre anhidro $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para producir el compuesto 2 (9,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

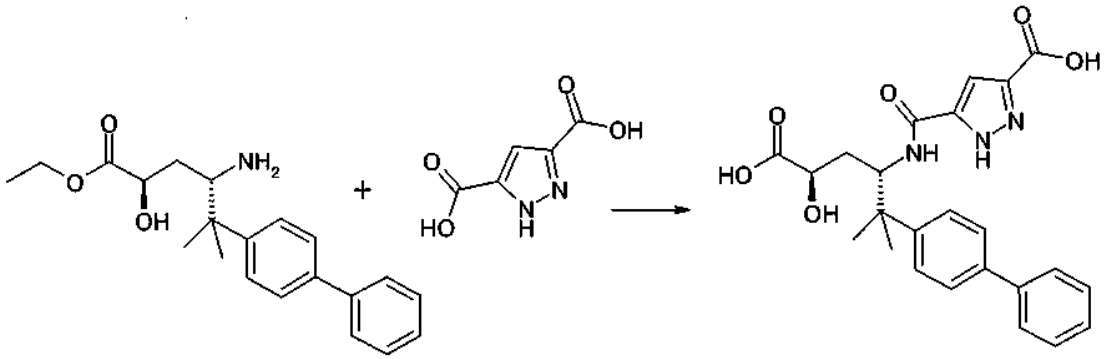


A una solución del compuesto 2 (9,0 g, 24,7 mmol) en THF (50,0 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (2,0 M en THF, 18,5 ml, 37,0 mmol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió una solución de derivado de oxaziridina (10,8 g, 37,0 mmol) en THF (30,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 minutos y a continuación se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1,0 l) y el extracto se lavó con 1,0 N HCl y NaCl acuoso saturado, se secó sobre anhidro $MgSO_4$ y se evaporó para retirar la mayor parte del disolvente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:hexanos= 1:1 a DCM) para producir el compuesto 3 (4,3 g, racémico). Este racemato se sometió a cromatografía en columna de AD quiral para proporcionar el compuesto quiralmente puro 3 (1,4 g). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,63 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 4,83 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). LC-MS (ESI): m/z 380,1 [M+H]+.

Una solución del compuesto 3 (1,7 g, 160 mmol) en EtOH (15,0 ml) y HCl 12,0 N (15,0 ml) se calentó a 90~95 ºC durante 20 horas. El disolvente se retiró y el residuo se trató con una solución de HCl-EtOH 3,0 N (25,0 ml) a reflujo durante otras 3 horas. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,6 g) en forma de una sal de HCl sólida espumosa. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,88 (s a, 3H), 7,68 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 6,11 (s a, 1H), 4,11 (s a, 1H), 4,05 (c, 2H), 3,61 (s a, 1H), 1,67 (m, 2H),, 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (t, 3H). LC-MS (ESI): m/z 342,1 [M+H]+.

EJEMPLO 24

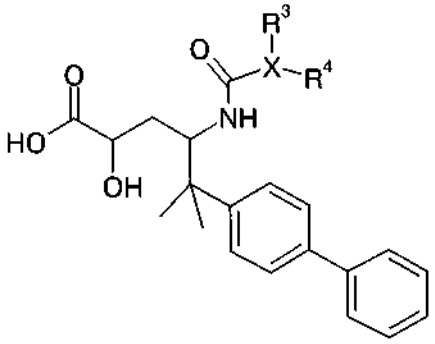
Ácido 5-[(S)-2-Bifenil-4-il-1-((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-2-metil-propilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico

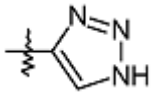
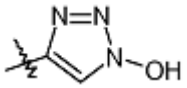
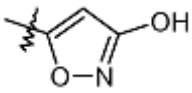


Éster de etilo del ácido *(2R,4S)*-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metil-hexanoico (70 mg, 0,2 mmol), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (32 mg, 0,2 mmol) y HCTU (85 mg, 0,2 mmol) se combinaron en DMF (5 ml) y se agitaron durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (79 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 50 ºC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El material en bruto se disolvió en EtOH, se añadieron los equivalentes suficientes de NaOH 10 N para hacer la mezcla básica. La reacción se controló de cerca durante 1 hora hasta que se completa la desprotección final. A continuación, la mezcla se volvió a acidificar con un volumen igual de ácido acético y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía en fase inversa (gradiente MeCN al 10-70%) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (14 mg; pureza de un 90%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_6$, 452,17; encontrado 452,2.

EJEMPLO 25

Siguiendo los métodos que se describen los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la siguiente fórmula como el compuesto precursor o en forma de una sal de TFA.



Ej.	-XR^3R^4	Fórmula	MS *m/z*: $[M+H]^+$	
			calculado	encontrado
1		$C_{22}H_{24}N_4O_4$	409,18	409,4
2		$C_{22}H_{24}N_4O_5$	425,17	425,2
3		$C_{23}H_{24}N_2O_6$	425,16	425,2

1. Ácido *(2R,4S)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metil-4-[(1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-hexanoico (sal de TFA)
2. Ácido *(2R,4S)*-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1.2.3]triazol-4-carbonil)-amino]-5-metil-hexanoico (sal de TFA)
3. Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-5-metil-hexanoico

ENSAYO 1

Ensayos *In vitro* para la Cuantificación de Potencias Inhibitorias con NEP Humana y de Rata, y ACE Humana

Las actividades inhibitorias de compuestos con neprilisina humana y de rata (EC 3.4.24.11; NEP) y enzima convertidora de angiotensina humana (ACE) se determinaron usando ensayos *in vitro* como se describe a continuación.

Extracción de Actividad de NEP a partir de Riñones de Rata

Se preparó NEP de rata a partir de los riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Los riñones completos se lavaron en solución salina tamponada con fosfato fría (PBS) y se completó en tampón de lisis enfriado con hielo (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil) aminometano (Tris) 50 mM a pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en una proporción de 5 ml de tampón para cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo usando un molinillo de tejido sujeto a mano de Politron. Los homogenados se centrifugaron a 1000 x g en un rotor de cubeta oscilante durante 5 minutos a 3 ºC. El sedimento se volvió a suspender en 20 ml de tampón de lisis enfriado con hielo y se incubó en hielo durante 30 minutos. A continuación, se hicieron capas de las muestras (15-20 ml) en 25 ml de tampón de amortiguación enfriado con hielo (sacarosa al 6% en p/v, Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,06%, Triton X-114), se calentó a 37 ºC durante 3-5 minutos y se centrifugó a 1000 x g en un rotor de cubeta oscilante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos fases superiores se retiraron por aspiración, dejando un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración de un 50% y las muestras se almacenaron a -20 ºC. Las concentraciones de proteína se cuantificaron usando un sistema de detección BCA con albúmina en suero bovino (BSA) como un patrón

Ensayos de Inhibición Enzimática

NEP humana recombinante y ACE humana recombinante se obtuvieron en el mercado (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). El sustrato peptídico fluorogénico Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros *et al.* (1997) Braz. J. Med. Biol. Res. 30: 1157-62; Anaspec, San Jose, CA) y Abz-Phe-

Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo *et al.* (2000) Biochemistry 39: 8519-8525; Bachem, Torrance, CA) se usaron en los ensayos de NEP y ACE respectivamente.

Los ensayos se realizaron en placas opacas de color blanco de 384 pocillos a 37 ºC usando los sustratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en Tampón de Ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de polietilenglicol y sorbitán al 0,01% (Tween-20), $ZnSO_4$ 10 µM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01%, $ZnSO_4$ 1 µM). Las respectivas enzimas se usaron a concentraciones que dieron como resultado una proteólisis cuantitativa de 1 µM de sustrato después de 20 minutos a 37 ºC.

Los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en el intervalo de concentraciones de 10 µM a 20 pM. Los compuestos de ensayo se añadieron a las enzimas y se incubaron durante 30 minutos a 37 ºC antes de iniciar reacción mediante la adición de sustrato. Las reacciones terminaron después de 20 minutos de incubación a 37 ºC mediante la adición de ácido acético glacial hasta una concentración final de un 3,6% (v/v).

Las placas se leyeron en un fluorómetro con longitudes de onda de excitación y emisión ajustadas a 320 nm y 405 nm, respectivamente. Las constantes de inhibición se obtuvieron mediante regresión no lineal de los datos usando la ecuación (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

$$v = v_0 / [1 + (I / K')]$$

en la que v es la tasa de reacción, v_0 es la tasa de reacción sin inhibir, I es la concentración de inhibidor y K' es la constante de inhibición aparente.

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo en este ensayo y se encontró que tienen valores de pK_i a NEP humana como sigue a continuación. En general, los compuestos de profármaco no inhibían la enzima en este ensayo *in vitro*, o los profármacos no se sometieron a ensayo (n.d.) ya que no se había esperado actividad.

Ej.	pK;
1-A	n.d.
1-B	≥ 9,0
1-C	n.d.
1-D	n.d.
1-E	n.d.
1-F	n.d.
1-G	n.d.
2-A	n.d.
2-B	n.d.
2-C	≥ 9,0
2-D	≥ 9,0
2-E	n.d.
3-A	n.d.
3-B	n.d.
3-C	8,0-8,9
3-D	≥ 9,0
4-A	n.d.
4-B	≥ 9,0
5-A	n.d.
5-B	≥ 9,0
6-A	n.d.
6-B	≥ 9,0

Ej.	pK;
15-64	n.d.
15-65	7,0-7,9
15-66	n.d.
15-67	≥ 9,0
15-68	n.d.
15-69	7,0-7,9
15-70	8,0-8,9
15-71	8,0-8,9
15-72	7,0-7,9
15-73	7,0-7,9
15-74	7,0-7,9
15-75	8,0-8,9
15-76	8,0-8,9
15-77	7,0-7,9
15-77	8,0-8,9
15-79	≥ 9,0
15-80	≥ 9,0
15-81	7,0-7,9
15-82	8,0-8,9
15-83	≥ 9,0
15-84	≥ 9,0
15-85	n.d.

Ej.	pK;
7-A	n.d.
7-B	≥ 9,0
7-C	n.d.
8-A	n.d.
8-B	≥ 9,0
9	7,0-7,9
10-1	n.d.
10-2	8,0-8,9
10-3	≥ 9,0
10-4	n.d.
10-5	n.d.
10-6	7,0-7,9
10-7	7,0-7,9
10-8	n.d.
10-9	8,0-8,9
10-10	8,0-8,9
10-11	7,0-7,9
10-12	8,0-8,9
11-1	8,0-8,9
11-2	7,0-7,9
11-3	8,0-8,9
11-4	8,0-8,9
11-5	n.d.
11-6	8,0-8,9
11-7	8,0-8,9
11-8	7,0-7,9
11-9	7,0-7,9
11-10	n.d.
11-11	8,0-8,9
11-12	n.d.
11-13	≥ 9,0
11-14	n.d.
11-15	7,0-7,9
12-1	8,0-8,9
12-2	8,0-8,9
12-3	8,0-8,9
12-4	≥ 9,0
12-5	≥ 9,0
12-6	≥ 9,0
12-7	≥ 9,0

Ej.	pK;
15-86	≥ 9,0
15-87	n.d.
15-88	n.d.
15-89	≥ 9,0
15-90	≥ 9,0
15-91	7,0-7,9
15-92	7,0-7,9
15-93	7,0-7,9
15-94	7,0-7,9
15-95	8,0-8,9
15-96	≥ 9,0
15-97	n.d.
15-98	n.d.
15-99	n.d.
15-100	8,0-8,9
15-101	7,0-7,9
15-102	≥ 9,0
15-103	n.d.
15-104	n.d.
15-105	n.d.
15-106	8,0-8,9
15-107	n.d.
15-108	7,0-7,9
15-109	8,0-8,9
15-110	8,0-8,9
15-111	≥ 9,0
15-112	8,0-8,9
15-113	7,0-7,9
16-1	≥ 9,0
16-2	7,0-7,9
16-3	8,0-8,9
16-4	8,0-8,9
16-5	7,0-7,9
16-6	8,0-8,9
17-A	≥ 9,0
17-B	n.d.
18-1	n.d.
18-2	≥ 9,0
18-3	≥ 9,0
18-4	n.d.

Ej.	pK;
12-8	≥ 9,0
12-9	≥ 9,0
12-10	8,0-8,9
12-11	≥ 9,0
12-12	8,0-8,9
12-13	≥ 9,0
12-14	7,0-7,9
12-15	8,0-8,9
12-16	≥ 9,0
12-17	8,0-8,9
12-18	8,0-8,9
12-19	7,0-7,9
12-20	8,0-8,9
12-21	≥ 9,0
12-22	≥ 9,0
12-23	8,0-8,9
12-24	7,0-7,9
12-25	7,0-7,9
12-26	8,0-8,9
12-27	≥ 9,0
13-1	8,0-8,9
13-2	n.d.
13-3	7,0-7,9
13-4	n.d.
13-5	7,0-7,9
13-6	7,0-7,9
13-7	7,0-7,9
13-8	7,0-7,9
14	8,0-8,9
15-1	7,0-7,9
15-2	8,0-8,9
15-3	8,0-8,9
15-4	8,0-8,9
15-5	≥ 9,0
15-6	7,0-7,9
15-7	8,0-8,9
15-8	8,0-8,9
15-9	8,0-8,9
15-10	8,0-8,9
15-11	8,0-8,9

Ej.	pK;
18-5	n.d.
18-6	n.d.
18-7	≥ 9,0
18-8	≥ 9,0
18-9	≥ 9,0
18-10	≥ 9,0
18-11	≥ 9,0
18-12	≥ 9,0
18-13	≥ 9,0
18-14	≥ 9,0
18-15	≥ 9,0
18-16	≥ 9,0
18-17	≥ 9,0
18-18	n.d.
18-19	≥ 9,0
18-20	n.d.
18-21	n.d.
18-22	n.d.
18-23	≥ 9,0
18-24	n.d.
18-25	n.d.
18-26	n.d.
18-27	≥ 9,0
18-28	n.d.
18-29	n.d.
18-30	n.d.
18-31	≥ 9,0
18-32	≥ 9,0
18-33	n.d.
18-34	≥ 9,0
18-35	≥ 9,0
18-36	n.d.
18-37	≥ 9,0
18-38	≥ 9,0
18-39	≥ 9,0
18-40	≥ 9,0
18-41	≥ 9,0
18-42	≥ 9,0
18-43	≥ 9,0
18-44	≥ 9,0

Ej.	pK;
15-12	7,0-7,9
15-13	8,0-8,9
15-14	8,0-8,9
15-15	8,0-8,9
15-16	8,0-8,9
15-17	7,0-7,9
15-18	n.d.
15-19	7,0-7,9
15-20	8,0-8,9
15-21	≥ 9,0
15-22	8,0-8,9
15-23	7,0-7,9
15-24	8,0-8,9
15-25	≥ 9,0
15-26	≥ 9,0
15-27	≥ 9,0
15-28	≥ 9,0
15-29	n.d.
15-30	≥ 9,0
15-31	8,0-8,9
15-32	8,0-8,9
15-33	≥ 9,0
15-34	8,0-8,9
15-35	≥ 9,0
15-36	8,0-8,9
15-37	8,0-8,9
15-38	8,0-8,9
15-39	7,0-7,9
15-40	8,0-8,9
15-41	n.d.
15-42	≥ 9,0
15-43	n.d.
15-44	8,0-8,9
15-45	n.d.
15-46	≥ 9,0
15-47	n.d.
15-48	≥ 9,0
15-49	n.d.
15-50	7,0-7,9
15-51	n.d.

Ej.	pK;
18-45	≥ 9,0
18-46	≥ 9,0
18-47	≥ 9,0
18-48	8,0-8,9
18-49	8,0-8,9
18-50	≥ 9,0
19-1	≥ 9,0
19-2	n.d.
19-3	n.d.
19-4	n.d.
19-5	n.d.
19-6	≥ 9,0
19-7	n.d.
19-8	n.d.
19-9	n.d.
19-10	n.d.
19-11	n.d.
19-12	≥ 9,0
19-13	n.d.
19-14	n.d.
19-15	n.d.
19-16	n.d.
19-17	≥ 9,0
19-18	≥ 9,0
19-19	≥ 9,0
19-20	≥ 9,0
19-21	≥ 9,0
19-22	n.d.
20-1	≥ 9,0
20-2	≥ 9,0
20-3	≥ 9,0
20-4	≥ 9,0
20-5	≥ 9,0
20-6	≥ 9,0
20-7	≥ 9,0
20-8	≥ 9,0
20-9	8,0-8,9
21-1	≥ 9,0
21-2	≥ 9,0
22	≥ 9,0

Ej.	pK;
15-52	n.d.
15-53	8,0-8,9
15-54	n.d.
15-55	7,0-7,9
15-56	8,0-8,9
15-57	≥ 9,0
15-58	n.d.
15-59	8,0-8,9
15-60	≥ 9,0
15-61	≥ 9,0
15-62	n.d.
15-63	≥ 9,0

Ej.	pK;
23-1	≥ 9,0
23-2	≥ 9,0
23-3	≥ 9,0
23-4	≥ 9,0
23-5	n.d.
23-6	n.d.
23-7	n.d.
23-8	≥ 9,0
24	≥ 9,0
25-1	7,0-7,9
25-2	8,0-8,9
25-3	≥ 9,0

n.d. = no determinado

ENSAYO 2

Ensayo farmacodinámico (PD) para Actividad de ACE y NEP en Ratas Anestesiadas

Ratas normotensas, Sprague Dawley, macho se anestesian con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, los catéteres de la vena yugular, arteria carótida (tubo de PE 50) y vejiga (tubo de PE 50 ensanchado) se canulan y se realiza traqueotomía (Aguja de Teflón, calibre de tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. A continuación, se permite que los animales estén en un periodo de estabilización de 60 minutos y se mantienen infundidos continuamente con 5 ml/kg/h de solución salina (0,9%) durante todo el periodo, para mantenerlos hidratados y para la producción de orina. La temperatura corporal se mantiene durante todo el experimento mediante el uso de una almohadilla térmica. Al final del periodo de estabilización de 60 minutos, los animales se dosifican por vía intravenosa (i.v.) con dos dosis de AngI (1,0 µg/kg, para la actividad de inhibidor de ACE) con 15 minutos de separación. A los 15 minutos después de la segunda dosis de AngI, los animales se tratan con vehículo o compuesto de ensayo. Cinco minutos más tarde, los animales se tratan adicionalmente con una inyección iv de bolo de péptido natriurético atrial (ANP; 30 µg/kg). La recogida de orina (en tubos Eppendorf pesados previamente) se inicia inmediatamente después del tratamiento con ANP y continúa durante 60 Minutos. A los 30 y 60 minutos en la recogida de orina, los animales se vuelven a estimular con AngI. Se realizan medidas de la presión sanguínea usando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelan a -20 ºC hasta su uso para el ensayo de cGMP. Las concentraciones de cGMP en orina se determinan mediante el Inmuno Ensayo Enzimático usando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, Nº de Cat. 901-013). El volumen de orina se determina gravimétricamente. La producción de cGMP en orina se calcula como el producto de la producción de orina y la concentración de GMPc en orina. La inhibición de ECA se evalúa mediante la cuantificación del % de inhibición de respuesta presora a AngI. La inhibición de NEP se evalúa mediante la cuantificación de la potenciación de la elevación inducida por ANP en la producción de cGMP en orina.

ENSAYO 3

Evaluación *In Vivo* de Efectos Antihipertensivos en el Modelo de Hipertensión de SHR Consciente

Se permite, a ratas espontáneamente hipertensas (SHR, 14-20 semanas de edad) un periodo mínimo de aclimatación de 48 horas después de la llegada al sitio del ensayo con acceso libre a alimento y agua. Para el registro de la presión sanguínea, estos animales implantan quirúrgicamente con pequeños radiotransmisores para roedor (unidad de telemetría; Modelos TA11PA-C40 o C50-PXT de DSI, Data Science Inc., USA). La punta del catéter conectada al emisor se inserta en la aorta descendente por encima de la bifurcación iliaca y se asegura en el lugar con adhesivo para tejido. Televisó se mantiene por vía intraperitoneal y se asegura a la pared abdominal mientras que la incisión abdominal se cierra con una sutura no absorbible. La piel externa se cierra con sutura y grapas. Se permite que los animales se recuperen con cuidado postoperatorio apropiado. En el día del experimento, los animales en sus jaulas se colocan en la parte superior de las unidades receptoras de telemetría para aclimatarlas al entorno de ensayo y registro de la medida inicial. Después de al menos 2 horas de la medida inicial, se toma la medida, a continuación, los animales se dosifican con vehículo o compuesto de ensayo y esto le sigue después de 24 horas la medida de la presión sanguínea. Los datos se registran continuamente para la duración del estudio usando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se almacenan como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos son la presión sanguínea (presión arterial sistólica, diastólica y media) y la tasa cardiaca.

ENSAYO 4

Evaluación *In Vivo* de Efectos Antihipertensivos en el Modelo de Hipertensión de Rata de Sal DOCA Consciente

Se permite, a ratas CD (macho, adultos, 200-300 gramos, Charles River Laboratory, USA), un periodo mínimo de aclimatación de 48 horas después de la llegada al sitio del ensayo antes de someterlas a una dieta con alto contenido de sal. Una semana después del comienzo de la dieta con alto contenido de sal (8% en alimento o NaCl al 1% en agua potable), se implanta un gránulo de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (100 mg, tiempo de liberación de 90 días, Innovative Research of America, Sarasota, FL) por vía subcutánea y se realiza nefrectomía unilateral. En este momento, a los animales también se les implanta, por vía quirúrgica, radioemisores pequeños para roedor para medida de presión sanguínea (véase el Ensayo 3 para detalles). Se permite que los animales se recuperen con cuidado postoperatorio apropiado. El diseño del estudio, registro de datos, y parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

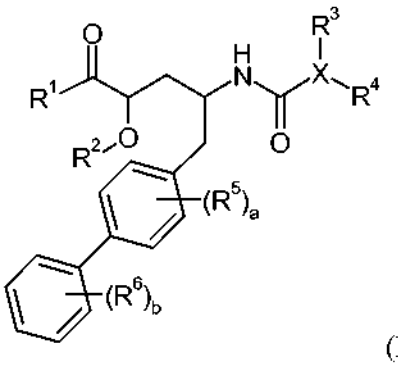
Ensayo 5

Evaluación *In Vivo* de Efectos Antihipertensivos en el Modelo de Hipertensión de rata Dahl/SS Consciente

Se permite, a ratas Dahl sensibles a sal de, macho (Dahl/SS, 6-7 semanas de edad de Charles River Laboratory, USA) un periodo mínimo de aclimatación de 48 horas después de la llegada al sitio del ensayo antes de someterlas a una dieta con alto contenido de sal de NaCl al 8% (TD.92012, Harlan, USA) y a continuación se les implantaron por vía quirúrgica con radioemisores pequeños para roedor para medida de presión sanguínea (véase el Ensayo 3 para detalles). Se permite que los animales se recuperen con cuidado postoperatorio apropiado. A aproximadamente 4 a 5 semanas del comienzo de la dieta con alto contenido de sal, se espera que estos animales lleguen a ser hipertensos. Una vez que se confirma el nivel de hipertensión, estos animales se usan para el estudio mientras que se continúa con la dieta con alto contenido de sal para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, registro de datos, y parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

REIVINDICACIONES

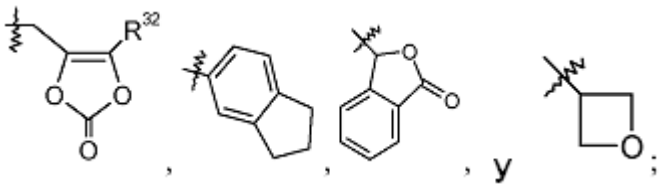
1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

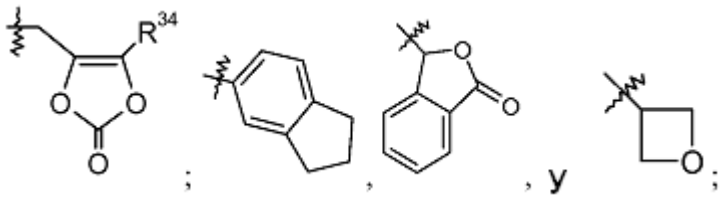
en la que:

R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$;
R^2 es H o $-P(O)(OH)_2$ o R^2 se toma junto con R^7 para formar $-CR^{18}R^{19}-$ o se toma junto con R^8 para formar -C(O)-X es un -heteroarilo C_{1-9};
R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; y R^3, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;
R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH_3$; $-CH_2OP(O)(OH)_2$ $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, y $-SCF_3$; y R^4, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o nitrógeno;
o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-;
a es 0 o 1; R^5 se selecciona entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y -CN;
b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R^6 se selecciona independientemente entre halo, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y $-CF_3$;
R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



R^{10} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, $-NR^{12}R^{13}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo; o R^{12} y R^{13} se toman en conjunto como $-(CH_2)_{3-6}$-, $-C(O)-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo, y $-NR^{12}R^{13}$; y R^{32} es -alquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10};
R^8 se selecciona entre H, -OH, $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, -piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; R^{14} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, -arilo C_{6-10}, $-OCH_2$-arilo C_{6-10}, $-CH_2O$-arilo C_{6-10}, y $-NR^{15}R^{16}$; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4};
R^9 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, y $-C(O)-R^{17}$; y R^{17} se seleccionan entre H , -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -arilo C_{6-10}, y -heteroarilo C_{1-9};
R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y -O-cicloalquilo C_{3-7}, o R^{18} y R^{19} se toman en conjunto para formar =O;
R^{20} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6};

R^{21} y R^{35} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



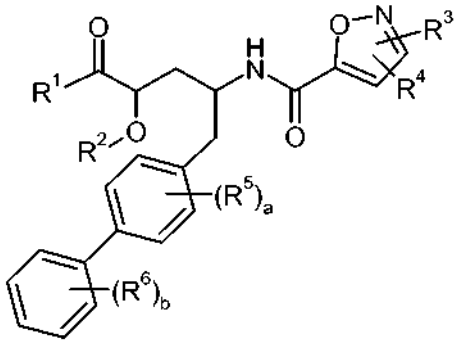
R^{25} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, -$NR^{27}R^{28}$, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NH_2, -$CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, y -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, y bencilo; o R^{27} y R^{28} se toman en conjunto como -$(CH_2)_{3-6}$-, -C(O)-$(CH_2)_3$- o -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-; R^{33} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo, y -$NR^{27}R^{28}$; y R^{34} es -alquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10};
R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -CH_2COOH, -$(CH_2)_2OH$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -$(CH_2)_2SO_2NH_2$, -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{1-7}, y -$(CH_2)_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH, o -$CONH_2$; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH_3; y -heteroarilo C_{1-9}; y
R^{36} se selecciona entre H, -$CH(CH_3)_2$, fenilo, y bencilo;
en la que cada grupo alquilo en R^1, R^3, y R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y;
en la que el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6} o ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X se selecciona entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol, y piridiltriazol.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, furano, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, oxadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, benzoxazol, piridilimidazol, y piridiltriazol.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la fórmula III:

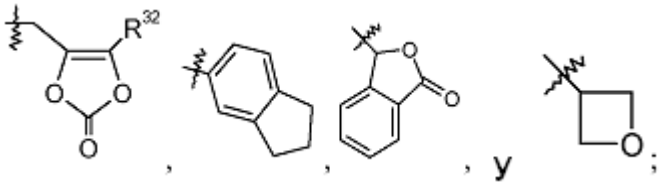


(III)

5. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 se selecciona entre -OR^7 y -NR^8R^9, R^7 es H, R^8 es H o -OH, y R^9 es H.

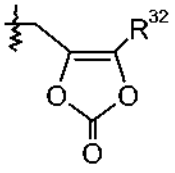
6. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R^1 es -OR^7; y R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



o
R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es H; o
R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o $-C(O)R^{17}$;
R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona entre H y -OH; y R^9 se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, y $-C(O)R^{17}$;
R^1 es $-OR^7$ y R^2 se toma junto con R^7 para formar $-CR^{18}R^{19}-$; o
R^1 es $-NR^8R^9$ y R^2 se toma junto con R^8 para formar -C(O)-.

7. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es $-OR^7$, y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, y



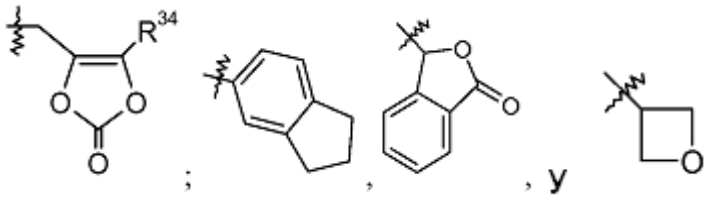
R^{10} es -O-cicloalquilo C_{3-7}; y R^{32} es $-CH_3$.

8. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es NR^8R^9, en el que R^8 es H y R^9 es H.

9. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^2 es H.

10. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; y R^{21} es H.

11. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 es -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; y R^{21} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{2-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},

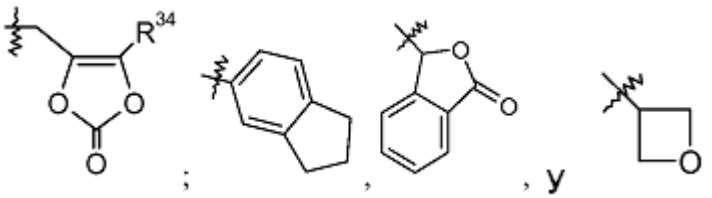


12. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{21}$; =O; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo sustituido con metilo; tiofenilo sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; R^{22} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; y R^{23} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -cicloalquilo C_{3-7}, y

-$(CH_2)_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina, todos opcionalmente sustituidos con -OH o -$CONH_2$; y R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; fenilo sustituido con halo o -OCH_3; y piridina.

13. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -$COOR^{35}$, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3; y R^{35} es H.

14. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^4 se selecciona entre -$OCH_2OC(O)CH_3$; -$CH_2OP(O)(OH)_2$; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -$COOR^{35}$; en el que R^{35} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9},
-cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



.

15. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; y bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3; R^{35} es H; y R^{36} es -$CH(CH_3)_2$; o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-.

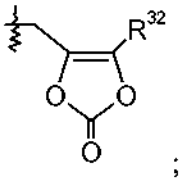
16. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que a es 0; o a es 1 y R^5 es 3-cloro.

17. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que b es 0; o b es 1 y R^6 es 3'-cloro, 3'-metilo, o 2'-metoxi; o b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2'-metil-5'-cloro, o 3'-cloro-5'-hidroxi.

18. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con 2 grupos metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^1 es -OR^7; R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, y



;

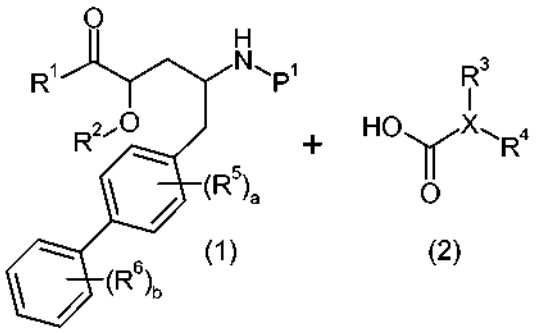
R^{10} es -O-cicloalquilo C_{3-7}; R^{32} es -CH_3; R^8 es H; R^9 es H;
R^2 es H;
X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, furano, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, oxadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, benzoxazol, piridilimidazol, y piridiltriazol;
R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -NH_2; -alquilo C_{1-6}; -CF_3; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; -$C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; -$C(O)NR^{22}R^{23}$; -$NHC(O)R^{24}$; =O; -$C(CH_3)$=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -CF_3, -OCH_3, -$NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo sustituido con metilo; tiofenilo sustituido con metilo o halo; furanilo; y -CH_2-morfolinilo;
R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; y bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3;
o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-;

a es 0; o a es 1 y R^5 es 3-cloro;
b es 0; o b es 1 y R^6 es 3'-cloro, 3'-metilo, o 2'-metoxi; o b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2'-metil-5'-cloro, o 3'-cloro-5'-hidroxi;
R^{20} es -alquilo C_{1-6};
R^{21} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6};
R^{22} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; y R^{23} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -cicloalquilo C_{3-7}, y $-(CH_2)_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina, todos opcionalmente sustituidos con -OH o $-CONH_2$;
R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -O-alquilo C_{1-6}; $-CH_2$-O-alquilo C_{1-6}; fenilo sustituido con halo o $-OCH_3$; y piridinilo;
R^{35} es H;
R^{36} es $-CH(CH_1)_2$; y
el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con 2 grupos metilo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

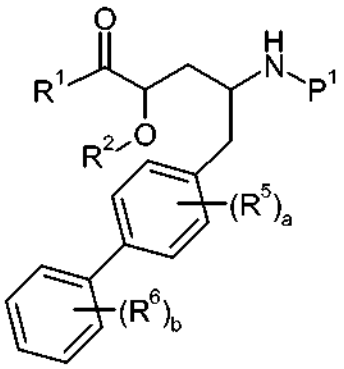
R^1 es $-OR^7$;
R^2 es H;
X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, isoxazol, piridazina, pirimidina, y piridiltriazol;
R^3 se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, y $-OCH_3$; piridinilo; pirazinilo; y tiofenilo sustituido con metilo o halo;
R^4 se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; o R^3 y R^4 se toman en conjunto para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$-;
a es 0; o a es 1 y R^5 es 3-cloro;
b es 0; o b es 1 y R^6 es 3'-cloro, 3'-metilo, o 2'-metoxi; o b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2'-metil-5'-cloro, o 3'-cloro-5'-hidroxi;
R^{20} es -alquilo C_{1-6};
R^{21} es H;
R^{22} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; y R^{23} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_2OCH_3$, y -cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} se toman en conjunto para formar azetidina, pirrolidina, o piperidina, todos opcionalmente sustituidos con -OH o $-CONH_2$;
R^{24} es fenilo sustituido con halo o $-OCH_3$;
R^{35} es H; y
el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con 2 grupos metilo.

21. Un método para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende la etapa de acoplamiento de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



para producir un compuesto de fórmula I; en la que P^1 es H o un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo; y en el que el método comprende adicionalmente la desprotección del compuesto de fórmula 1 cuando P^1 es un grupo protector de amino.

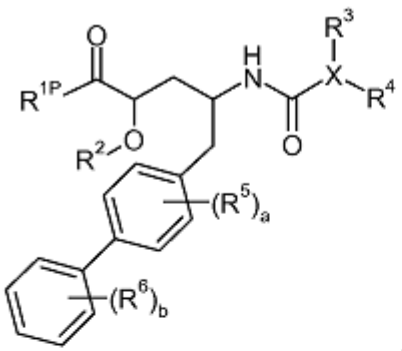
22. Un compuesto intermedio útil en la síntesis de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que tiene la fórmula 1:



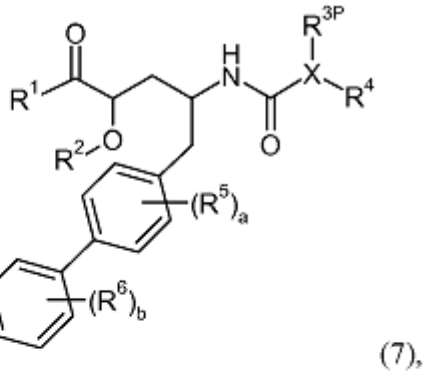
(1),

en la que P^1 es H o un grupo protector de amino seleccionado entre t-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y t-butildimetilsililo; o una sal del mismo.

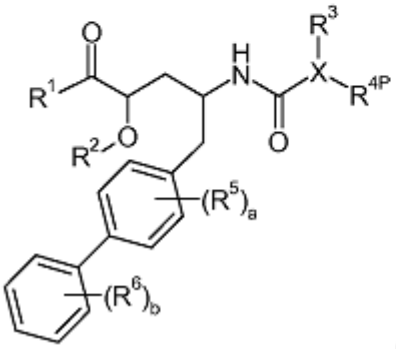
23. Un método para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende la etapa de desprotección de un compuesto seleccionado entre:



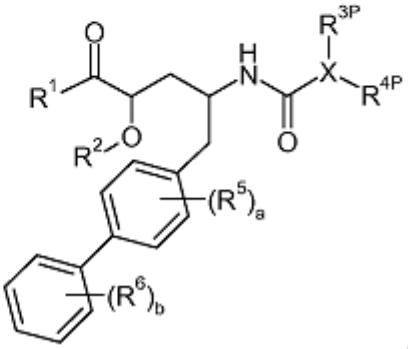
(6),



(7),



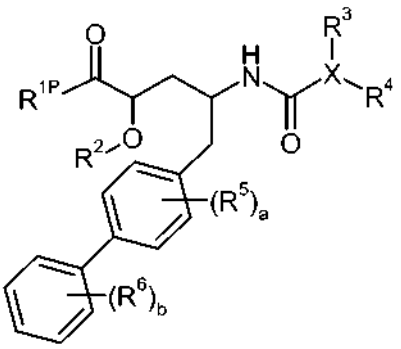
(8), y



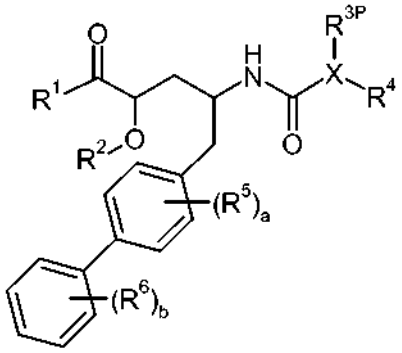
(9),

o una sal del mismo; en el que R^{1P} se selecciona entre -O-P^3, -NHP^2, y -NH(O-P^4); R^{3P} se selecciona entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}-COO-P^3, y fenilo sustituido con -O-P^4; R^{4P} se selecciona entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^2 es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y t-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo.

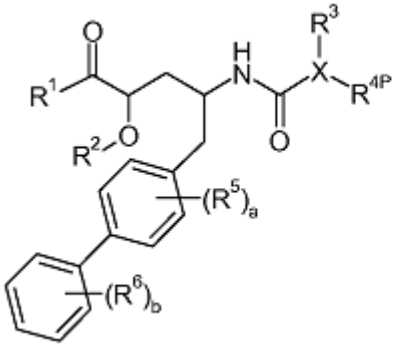
24. Un compuesto intermedio útil en la síntesis de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, seleccionado entre:



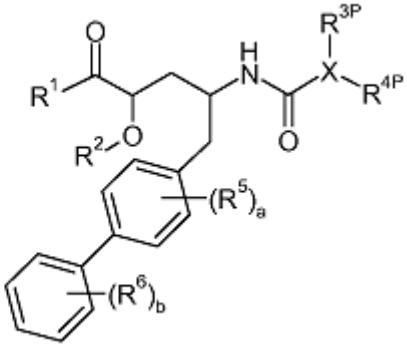
(6),



(7),



(8), y



(9),

o una sal del mismo; en el que R^{1P} se selecciona entre -O-P^3, -NHP^2, y -NH(O-P^4); R^{3P} se selecciona entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}-COO-P^3, y fenilo sustituido con -O-P^4; R^{4P} se selecciona entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^2 es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y t-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado entre antagonistas de receptor de adenosina, antagonistas de receptor α-adrenérgico, antagonistas de receptor β_1-adrenérgico, agonistas de receptor β_2-adrenérgico, antagonista de receptor β-adrenérgico/antagonistas de receptor α_1 de acción doble, agentes de interrupción de producto final de glicosilación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y enzima convertidora de angiotensina de acción doble/inhibidores de neprilisina, activadores y estimulantes de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de receptor AT_1 y antagonista de receptor AT_1/inhibidores de neprilisina de acción doble y bloqueadores de receptor de angiotensina multifuncionales, antagonistas de receptor de bradiquinina, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de enzima convertidora de endotelina, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de receptor de estrógenos, inhibidores de reabsorción de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina, dadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de receptor de d-aspartato de de N-metilo, agonistas de receptor de opioides, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina, bloqueador de canales de calcio, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de receptor de vasopresina, y combinaciones de los mismos.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en la que el agente terapéutico es un antagonista del receptor de AT_1.

28. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en terapia.

29. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 28, para uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal.

30. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal.