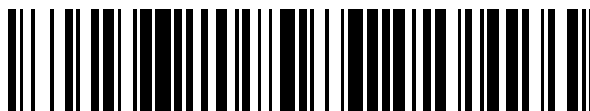


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 395**

51 Int. Cl.:

C07C 257/06	(2006.01)	C07C 235/52	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 285/12	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07D 309/40	(2006.01)	A61K 31/166	(2006.01)
C07C 271/12	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07C 275/16	(2006.01)		
C07D 231/14	(2006.01)		
C07D 333/24	(2006.01)		
C07D 239/28	(2006.01)		
C07C 233/47	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10726924 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2435402**

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

30 Prioridad:

28.05.2009 US 181753 P
20.11.2009 US 263141 P
16.04.2010 US 324938 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2016

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

COPPOLA, GARY MARK;
IWAKI, YUKI;
KARKI, RAJESHRI GANESH;
KAWANAMI, TOSHIO;
KSANDER, GARY MICHAEL;
MOGI, MUNETO y
SUN, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 582 395 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados aminobutíricos sustituidos como inhibidores de neprilisina

Antecedentes de la invención:

5 Péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos, también llamados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras en los mamíferos. Los péptidos ANF naturales se inactivan metabólicamente, en particular por una enzima degradante que se ha reconocido que corresponde a la enzima endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11, también responsable de, por ejemplo, la inactivación metabólica de encefalinas.

10 La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; atriopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que escinde una variedad de sustratos peptídicos en el lado amino de los residuos hidrofóbicos [véase Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético auricular (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1 y sustancia P. ANP es un potente vasodilatador y agente natriurético [véase J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales dio lugar a una marcada mejora reproducible, de natriuresis y diuresis, incluyendo aumento de la excreción fraccional de sodio, velocidad de flujo urinario y velocidad de filtración glomerular [véase J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Sin embargo, el ANP tiene una corta vida media en circulación, y NEP en las membranas de la corteza renal se ha demostrado que es la principal enzima responsable de degradar este péptido [véase Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Por lo tanto, inhibidores de NEP (inhibidores de la endopeptidasa neutra, NEPi) deberían aumentar los niveles plasmáticos de ANP y, por lo tanto, se espera que causen efectos natriuréticos y diuréticos.

15 Esta enzima está implicada en la descomposición de varios oligopéptidos bioactivos, escisión de enlaces peptídicos en el lado amino de residuos de aminoácidos hidrofóbicos. Los péptidos metabolizados incluyen péptidos natriuréticos auriculares (ANP), bombesina, bradiquinina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. Algunos de estos péptidos tienen funciones vasodilatadoras y neurohormonas potentes, actividad diurética y natriurética o mediar los efectos de comportamiento.

25 La US5217996A da a conocer derivados del ácido 4-amino-butírico biarilo sustituidos que están demostrados que son inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP).

Resumen de la invención:

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

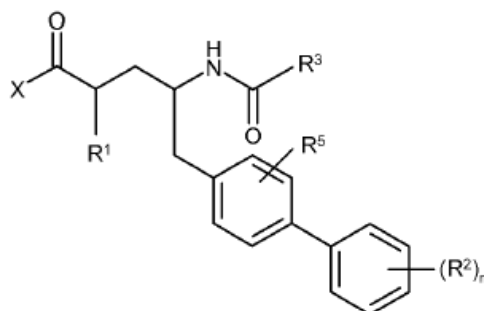
35 Los compuestos de esta invención son por lo tanto particularmente útiles para el tratamiento de condiciones y trastornos que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

40 Por lo tanto, los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de péptidos bioactivos. Por lo tanto, en particular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad primaria renal, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (FA), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis. Además, debido a su capacidad para potenciar los efectos de ANF los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de glaucoma. Como resultado adicional de su capacidad de inhibir la endopeptidasa neutra E.C.3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación). También los compuestos de la invención deben tratar el asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y

venosas y úlceras por presión), shock séptico, la modulación de secreción de ácido gástrico, el tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual macho y hembra. En una realización preferida los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

- 5 La invención se refiere a los compuestos, métodos para el uso de ellos, y usos de los mismos como se describe en este documento. Ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los compuestos de los ejemplos.

La invención por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

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

R¹ es alquilo C₁₋₇;

para cada aparición, R² es independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^b y R^c para cada aparición, son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

- 15 R³ es A²-R⁴;

R⁴ es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, NR^bR^c, nitro, alcoxi C₁₋₇, halo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, -C(O)alquilo C₁₋₇, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂alquilo C₁₋₇ y bencilo;

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

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

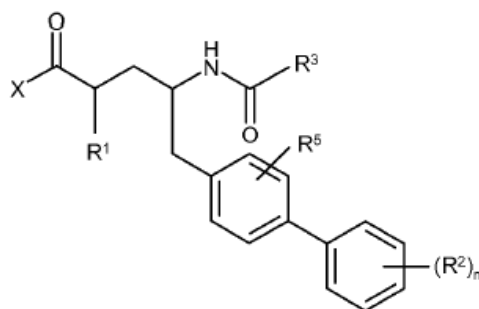
- 25 A² es un enlace o un alqueno C₁₋₇ lineal o ramificado que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, O-acetato y cicloalquilo C₃₋₇; y

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

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

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

La invención por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₇;

- 5 para cada aparición, R² es independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^b y R^c para cada aparición, son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

R³ es A²-R⁴;

- 10 R⁴ es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, nitro, alcoxi C₁₋₇, halo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂ alquilo C₁₋₇ o bencilo;

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

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

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

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

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

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

- 25 En otra realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar trastornos o enfermedades que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP), en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

- 30 En incluso otra realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad primaria renal, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (FA), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hiperacalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos de la reproducción (infertilidad especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea

- 5 obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y úlceras por presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

En incluso otra realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 10 En además otra realización, la invención se refiere a combinaciones que incluyen, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos.

Descripción detallada de la invención

Compuestos de la invención

- 15 Las referencias en lo sucesivo a compuestos de Fórmula I o I' se aplican igualmente a compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IB de VIC.

Las referencias en lo sucesivo a las realizaciones de la invención se aplican igualmente a compuestos de Fórmula I o I' y compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IB de VIC, en la medida en que las realizaciones están presentes.

- 20 Varias realizaciones de la invención se describen en este documento. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

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

- 25 R^1 es alquilo C_{1-7} ;

para cada aparición R^2 es independientemente alquilo C_{1-7} , halo, cicloalquilo C_{3-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , NR^bR^c , arilo C_{6-10} , heteroarilo o heterociclilo; en donde R^b y R^c para cada aparición, son independientemente H o alquilo C_{1-7} ;

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

- 30 R^4 es arilo o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , halo, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, $-NHS(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2$ alquilo C_{1-7} y bencilo;

R^5 es H;

X es OH, -O-alquilo C_{1-7} o NR^bR^c ;

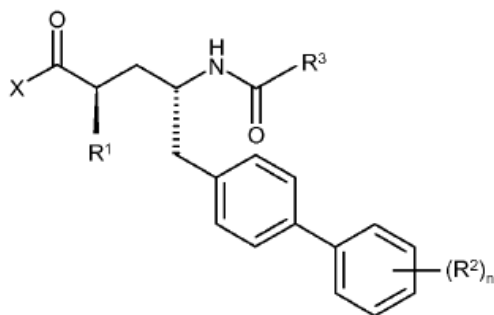
- 35 A^2 es un enlace o un alquileo C_{1-7} lineal o ramificado que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, O-acetato y cicloalquilo C_{3-7} ; y

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

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

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

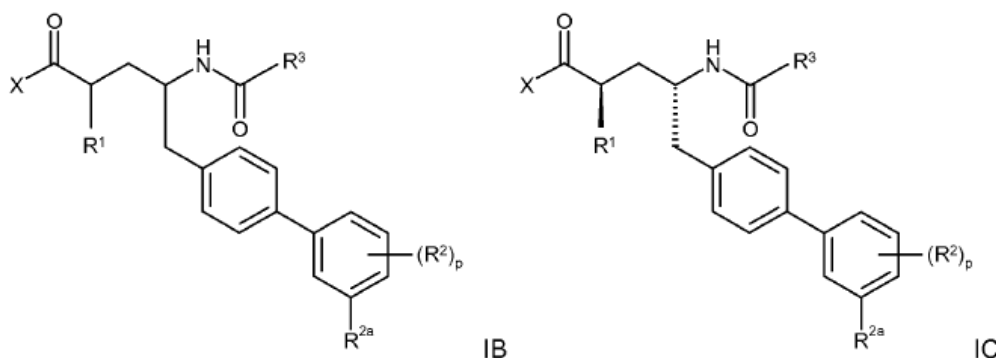
Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen los compuestos de fórmula IA:



Fórmula IA

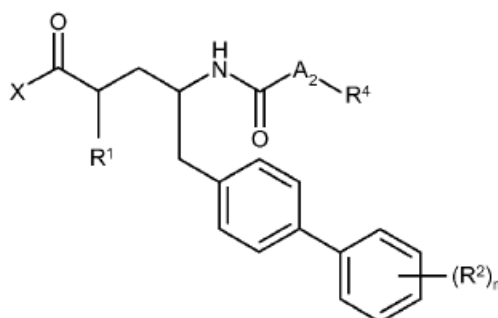
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X, R¹, R², R³ y n tienen las definiciones de la Fórmula I, *supra*.

- 5 Ciertos compuestos de las Fórmulas I o I' en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; R² es halo y está unido en la posición meta y los otros grupos R² opcionales son independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxí, alcoxi C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo. Esta realización se ilustra por los compuestos de las Fórmulas IB e IC:



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

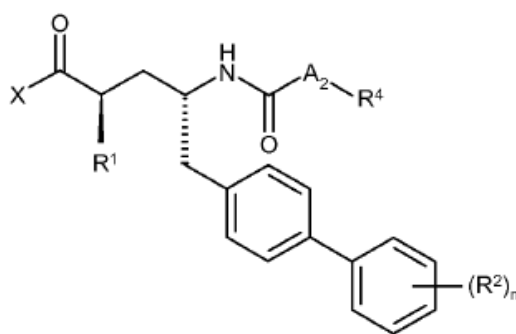
Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen los compuestos de Fórmula VI:



Fórmula VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, A², R¹, R², R⁴ y n tienen las definiciones de Fórmula I o I', *supra*.

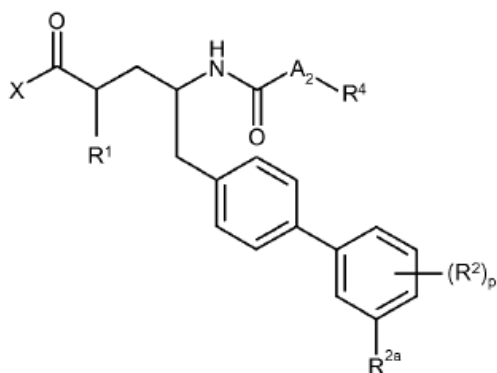
- 15 Otra realización incluye los compuestos de Fórmula VIA:



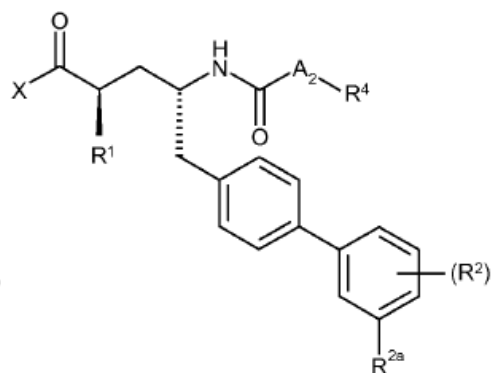
Fórmula VIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, A², R¹, R², R⁴ y n tienen las definiciones de Fórmula I o I', *supra*.

Ciertos compuestos de Fórmula VI o VIA incluyen los compuestos de Fórmula VIB y VIC:



Fórmula VIB



Fórmula VIC

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, A², R¹, R², R⁴ tienen las definiciones de Fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R^{2a} es halo.

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

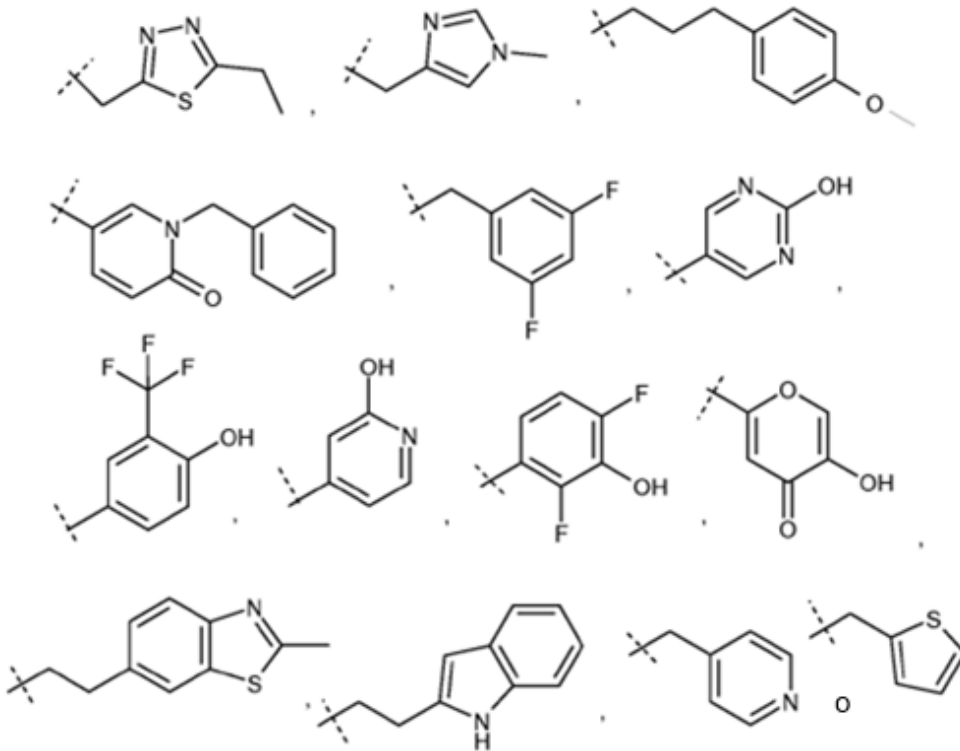
En otro aspecto de esta realización la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VI a VIC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. Ejemplos representativos de arilo son benzoimidazolona, benzoisotiazolona o fenilo. En un aspecto adicional de esta realización, R⁴ es fenilo. Los sustituyentes en el anillo fenilo incluyen, por ejemplo, halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, CF₃), alcoxi C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇.

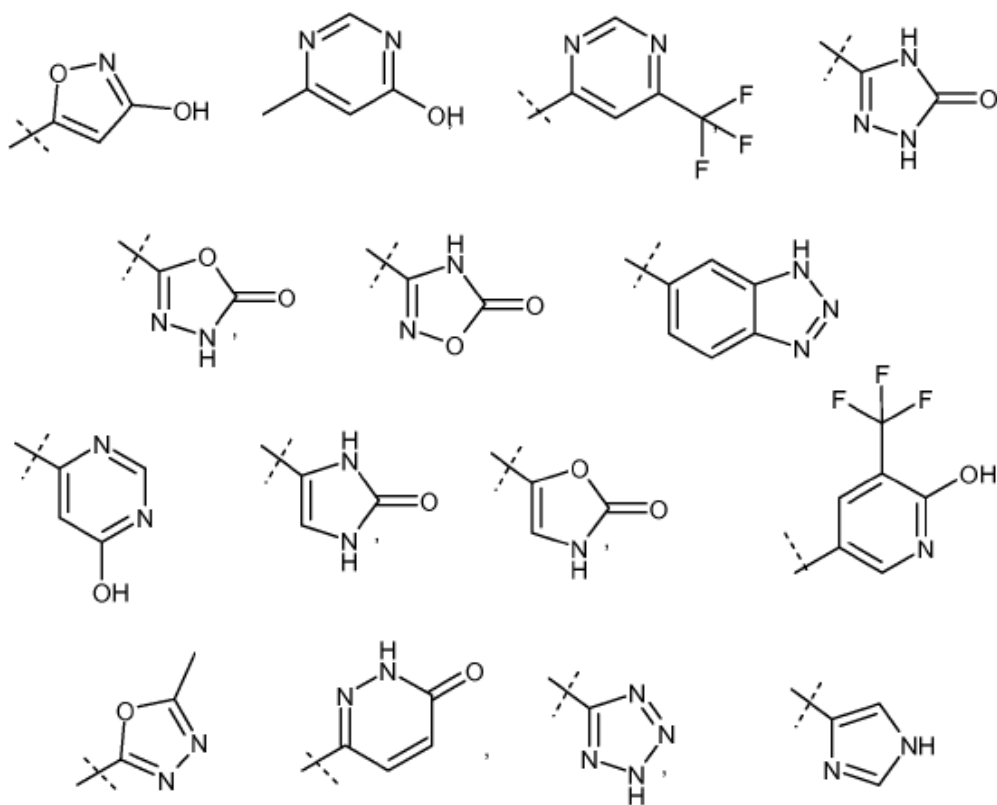
En incluso otro aspecto de esta realización la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VI a VIC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En incluso otro aspecto de esta realización la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es un heteroarilo de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁴ es un anillo heteroarilo de 6-miembros seleccionado del grupo que consiste de pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxo-piranilo (por ejemplo, piranona, piran-4-ona opcionalmente sustituida, piran-2-ona tal como 3-hidroxi-piran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona), y oxo-piridinilo (por ejemplo, piridinona, piridin-4-ona o piridin-2-ona opcionalmente sustituidos tal como por ejemplo 3-hidroxi-1-metil-piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona); o pirimidinona (esto es, oxo-pirimidinilo). En otro aspecto de esta realización R⁴ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste de oxazol, pirrol, pirazol, isooxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol (por ejemplo, 1-oxa-3,4-diazol, 1-oxa-2,4-diazol), oxadiazolona (por ejemplo, oxadiazol-2-ona), tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol. Otros ejemplos representativos de R⁴ son oxazolona, tiazolona,

oxadiazolona, triazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales en arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo se seleccionan de hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo, halo-alquilo C₁₋₇ o bencilo.

5 En incluso otro aspecto de la realización anterior de la invención se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VI a VIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R⁴ es un heteroarilo bicíclico. Otra realización incluye los compuestos de Fórmula VI en donde R⁴ es indolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo. Ejemplos representativos de R⁴ son los siguientes:





En una realización la invención proporciona los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I', I a IC y VI a VIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 es metilo.

- 5 En otra realización la invención proporciona los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I', I, IA y VI a VIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada R^2 es independientemente halo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo y n es 0, 1 o 2. En una realización adicional de cualquiera de las Fórmulas I', I, IA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, n es 1, 2, 3, 4 o 5, R^2 es halo en la posición meta y los otros grupos R^2 opcionales son independientemente halo, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, haloalquilo. En aun una realización adicional, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I', I, IA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1 o 2, R^2 es metacloro y el otro grupo R^2 opcional es halo, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo, haloalquilo.
- 10

- En incluso otra realización la invención proporciona los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I', I a IC y VI a VIC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es OH o -O-alquilo C_{1-7} (por ejemplo, O-etilo o O-metilo). En un aspecto particular de esta realización X es OH. En otro aspecto de esta realización, X es -O-alquilo C_{1-7} en el que alquilo es sustituido con arilo C_{6-10} , heteroarilo, heterociclilo, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ -alquilo C_{1-6} , o $C(O)N$ (alquilo C_{1-6})₂. Ejemplos representativos de X son -O- CH_2 - $C(O)N(CH_3)_2$, -O- CH_2 - CH_2 -morfolina, -O- CH_2 -dioxolona u -O-bencilo. En incluso otro aspecto de esta realización, X es -O-arilo C_{6-10} . Un ejemplo representativo de -O-arilo C_{6-10} es -O-(2,3-dihidro-1H-indeno).
- 15

- 20 En otra realización los grupos X, A^2 , R^2 , R^1 y R^4 son los definidos por los grupos X, A^2 , R^2 , R^1 y R^4 en la sección de Ejemplos a continuación.

En otra realización individual los compuestos de acuerdo con la invención son los enumerados en la sección de Ejemplos a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Para fines de interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario, y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en singular incluirán también el plural y viceversa.

Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificada o no ramificada (o cadena lineal o lineal), completamente saturada que comprende 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo comprende 1 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etil, n-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo. El término "alquilo C₁₋₇" se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono. El término "alquileo" se refiere a un radical alquilo divalente, en donde alquilo es como se define previamente.

- 5 El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno C₂₋₇" se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo. El término "alqueno" se refiere a un radical alqueno divalente, en donde alqueno es como se define previamente.
- 10 Como se utiliza en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en este documento, que está sustituido por uno o más grupos halo como se define en este documento. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo.
- 15 Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos halo. El término "halo-alquilo C₁₋₇" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono y
- 20 que está sustituido por uno o más grupos halo.

- Como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere a grupos alquilo-O-, en donde alquilo se define anteriormente en este documento. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente de aproximadamente 1-4
- 25 átomos de carbono. Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado, pero no aromático, de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8, o 3-7 átomos de carbono. Para sistema de cicloalquilo bicíclico, y tricíclico, todos los anillos son no aromáticos. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se
- 30 refiere a un grupo en el que el anillo aromático está condensado a un anillo cicloalquilo, donde el radical de unión está en el anillo aromático o en el anillo cicloalquilo condensado. Ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El término "arilo C₆₋₁₀" se refiere a un grupo hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene de 5-10 miembros en el anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y
- 35 cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de O, N o S, en donde S y N pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación. Para el sistema heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (esto es, todos los anillos son aromáticos).
- 40

- Los grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxa-2,3-diazolilo, oxa-2,4-diazolilo, oxa-2,5-diazolilo, oxa-3,4-diazolilo, tia-2,3-diazolilo, tia-2,4-diazolilo, tia-2,5-diazolilo, tia-3,4-diazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo.
- 45

- El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más arilo, cicloalifático, o anillos heterocíclico donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en el anillo de arilo condensado. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalínilo, tieno[3,2-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, pirazino[2,3-d] piridazinilo, imidazo[2,1-b] tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]-triazinilo, 7-benzo[b] tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazinilo, 1H pirrolo[1,2-b][2] benzoxapínilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b] piridinilo, pirrolo[3,2-c] piridinilo, pirrolo[3,2-c] piridinilo, pirrolo[3,2-b] piridinilo, imidazo[4,5-b] piridinilo, imidazo[4,5-c] piridinilo, pirazolo[4,3-d] piridinilo, pirazolo[4,3-c] piridinilo, pirazolo[3,4-c] piridinilo, pirazolo[3,4-d] piridinilo, pirazolo[3,4-b] piridinilo, imidazo[1,2-a] piridinilo, pirazolo[1,5-a] piridinilo, pirrolo[1,2-b] piridazinilo, imidazo[1,2-c] pirimidinilo, pirido[3,2-d] pirimidinilo, pirido[4,3-d] pirimidinilo, pirido[3,4-d] pirimidinilo, pirido[2,3-d] pirimidinilo, pirido[2,3-b] pirazinilo, pirido[3,4-b] pirazinilo, pirimido[5,4-d] pirimidinilo, pirazino[2,3-b] pirazinilo, o pirimido[4,5-d] pirimidinilo.
- 50
- 55

Cuando una unidad estructural heteroarilo está sustituida con hidroxilo, la invención también se refiere a su forma tautomérica oxo. Por ejemplo, un oxadiazol sustituido con hidroxilo incluye también oxo-oxadiazol o también conocido como oxadiazolona. La tautomerización se representa como sigue:



5 Como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo o anillo (parcialmente insaturado) opcionalmente sustituido, saturado o insaturado no aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación. Para el sistema de anillo heterociclilo bicíclico y tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo no total o parcialmente insaturado. Por lo tanto los sistemas de anillos heterociclilo bicíclico y tricíclico incluyen sistemas de anillos heterociclilo en donde uno de los anillos condensados es aromático pero el otro(s) es(son) no aromático(s). En una realización, unidad estructural heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5-7 átomos en el anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o en puente, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofurano, dioxolano, dioxano, ditiano, piperazino, pirrolidina, dihidropirano, oxatiano, ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridino, oxetano, oxepano, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, piperazino, azepino, oxapino, oxazepano, oxatiano, tiepano, azepano, dioxepano, y diazepano.

10 El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo, como se describen anteriormente, en los que el grupo alquilo está sustituido con uno o más hidroxilo. El término "hidroxilo" incluye grupos con un -OH.

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

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

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

20 Como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en este documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de los compuestos. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles una del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares la una de la otra. La estereoquímica absoluta es específica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógiro) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

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

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

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

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

Como se utiliza en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otra manera indeseable. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir del cual sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinámico ácido, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; Son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primaria, secundaria, y aminas terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de origen natural sustituidas, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo por lo general en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Listas de sales apropiadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Cualquier fórmula dada en este documento también tiene la intención de representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las Fórmulas en este documento está destinado a representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las Fórmulas en este documento tiene la intención de representar todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C);

cualquier nitrógeno representado por "N" se pretende que abarque todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en este documento, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las fórmulas en este documento se producen en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno puede ser enriquecido en ^2H ; y/o uno o más átomos de carbono puede ser enriquecido en ^{13}C , ^{13}C o ^{14}C ; y/o uno o más nitrógeno puede estar enriquecido en ^{14}N . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), las técnicas de detección o de formación de imágenes, tal como tomografía por emisión de positrones (PET), o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos revelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o menores requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I', I a VIC. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos enriquecidos isotópicamente de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a VIC se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en el arte o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando un apropiado reactivo enriquecido isotópicamente en lugar del reactivo no enriquecido empleado anteriormente.

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

Los compuestos de la invención, esto es, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a VIC que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales apropiados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a VIC por procedimientos de formación de cocrystalinas conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calefacción, cosublimación, cofusión, o poner en contacto los compuestos en solución de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a VIC con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales apropiados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC.

Como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como los materiales y combinaciones de los mismos, como será conocido para un experto normal en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en tanto que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejora de un síntoma, el alivio de una condición ralentizar o retrasar la progresión, o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir a prevenir y/o mejorar una condición, un trastorno o una enfermedad, o un síntoma de la misma (i) mejorado por la inhibición

- de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 o (ii) asociado con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (iii) se caracteriza por la actividad anormal de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (2) reducir o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (3) reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir al menos parcialmente o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11
- 5
- Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.
- 10
- Como se utiliza en este documento, el término "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.
- 15
- Como se utiliza en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser discernibles por el paciente. En incluso otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En incluso otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.
- 20
- Como se utiliza en este documento, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir tanto el singular como plural a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.
- 25
- El término "hipertensión" se refiere a una condición donde la presión de la sangre dentro de los vasos sanguíneos es mayor de lo normal a medida que circula a través del cuerpo. Cuando la presión sistólica supera los 150 mm de Hg o la presión diastólica supera los 90 mm de Hg, durante un período sostenido de tiempo, se hace daño al cuerpo. Por ejemplo, la presión sistólica excesiva puede romper los vasos sanguíneos en cualquier lugar, y cuando se produce en el cerebro, se produce un accidente cerebrovascular. La hipertensión también puede causar engrosamiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos lo que finalmente puede conducir a aterosclerosis.
- 30
- El término "diabetes tipo 2", incluyendo la diabetes de tipo 2 asociada con hipertensión se refiere a una enfermedad en la que el páncreas no secreta suficiente insulina debido a un deterioro de la función de las células beta pancreáticas y/o en la que hay insensibilidad a insulina producida (resistencia a la insulina). Normalmente, la glucosa en plasma en ayunas es de menos de 126 mg/dL, mientras que pre-diabetes es, por ejemplo, una condición que se caracteriza por una de las condiciones siguientes: alteración de la glucosa en ayunas (110-125 mg/dL) y la intolerancia a la glucosa (niveles de glucosa en ayunas inferiores a 126 mg/dL y nivel de glucosa postprandial entre 140 mg/dL y 199 mg/dL). La diabetes mellitus Tipo 2 puede estar asociada con o sin hipertensión. La diabetes mellitus se produce con frecuencia, por ejemplo, en afroamericanos, latinos/hispanos americano, nativo americano, nativo americano, asiático-americano y isleño del Pacífico. Los marcadores de la resistencia a la insulina incluyen HbA1C, HOMA-IR, medición de fragmentos de colágeno, TGF- β en orina, PAI-1 y prorrénina.
- 35
- Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en este documento está destinado únicamente para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada en caso contrario.
- 40
- Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármaco de los mismos.
- 45
- Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención pueden también formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitterionicas.
- 50
- La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierte in vivo en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas
- 55

implicadas en la elaboración y el uso de profármacos son bien conocidos por los expertos en el arte. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente que contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener aceptablemente baja toxicidad. Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o la administración localizada a un sitio(s) de acción. De manera deseable para dicho profármaco portador, el enlace entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte se destina a mejorar la absorción, por lo general la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilia, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y las reacciones adversas, y/o mejora en la formulación de fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, la supresión de una propiedad organoléptica o físico-químico no deseada). Por ejemplo, la lipofilia se puede incrementar mediante la ésterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipófila), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una unidad estructural lipófila, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define en este documento. Se prefieren los derivados farmacéuticamente aceptables de ésteres convertibles por solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres alquilo inferior ω - (amino, alquilamino, carboxi, alcocixarbonilo inferior)-, los ésteres alquilo inferior α - (alcanoiloxi inferior, alcocixarbonilo inferior o alquilaminocarbonilo di-inferior), tal como el éster de pivaloioximetilo y como se utilizan convencionalmente en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterasas in vivo liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Por otra parte, los fármacos que contienen un grupo ácido NH, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. EP 039,051 (Sloan and Little) revela profármacos de ácido hidroxámico de base Mannich, su preparación y uso.

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

Aspectos de síntesis general

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y mediante el uso de técnicas reconocidas en la técnica. Todos los compuestos descritos en este documento se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los esquemas 1-3.

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

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal, se utilizan preferiblemente. Las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, se puede formar un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por la

neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

5 Las sales se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos libres; sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos apropiados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico apropiado.

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

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

15 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en este documento antes y en lo sucesivo.

20 Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo los mencionados específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de ion, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo a -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en su caso bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

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

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

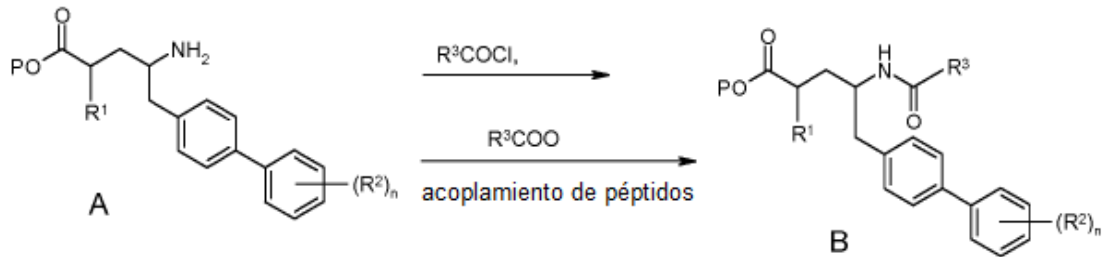
Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

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

50 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son ya sea comercialmente disponibles o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos para alguien de experiencia habitual en el arte (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

55 Por lo general, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 1 a 3 proporcionados *infra*.

Los métodos generales de preparación y la síntesis de los compuestos descritos en este documento se ilustran en los Esquemas 1, 2 y 3.

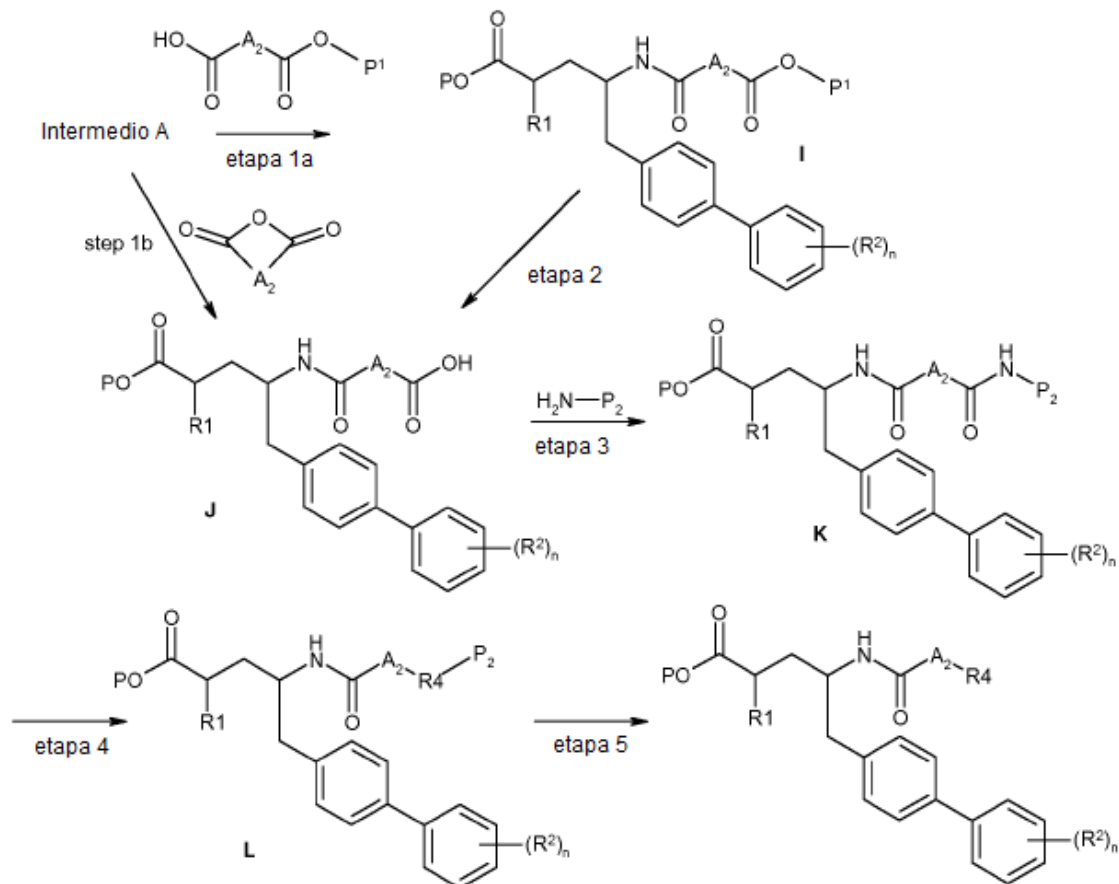


Esquema 1

5 Intermedio A, o sus sales, se preparan de acuerdo con la ruta descrita la Patente de los Estados Unidos US 5,217,996 o en WO2008083967 en donde P es alquilo o bencilo y R¹ se define como en la Fórmula I o I' supra. Amida B, en donde R³ se define anteriormente, se prepara mediante la condensación de un intermedio A con un cloruro de ácido de alquilo o arilo en presencia de una base tal como, pero no limitado a, piridina, trietilamina y diisopropilamina. El Intermedio A también se puede convertir a compuestos de Fórmula B por reacciones de amidación con una variedad de ácidos carboxílicos de alquilo o arilo utilizando reactivos de acoplamiento tales como, pero no limitando a, EDCI o HATU.

10

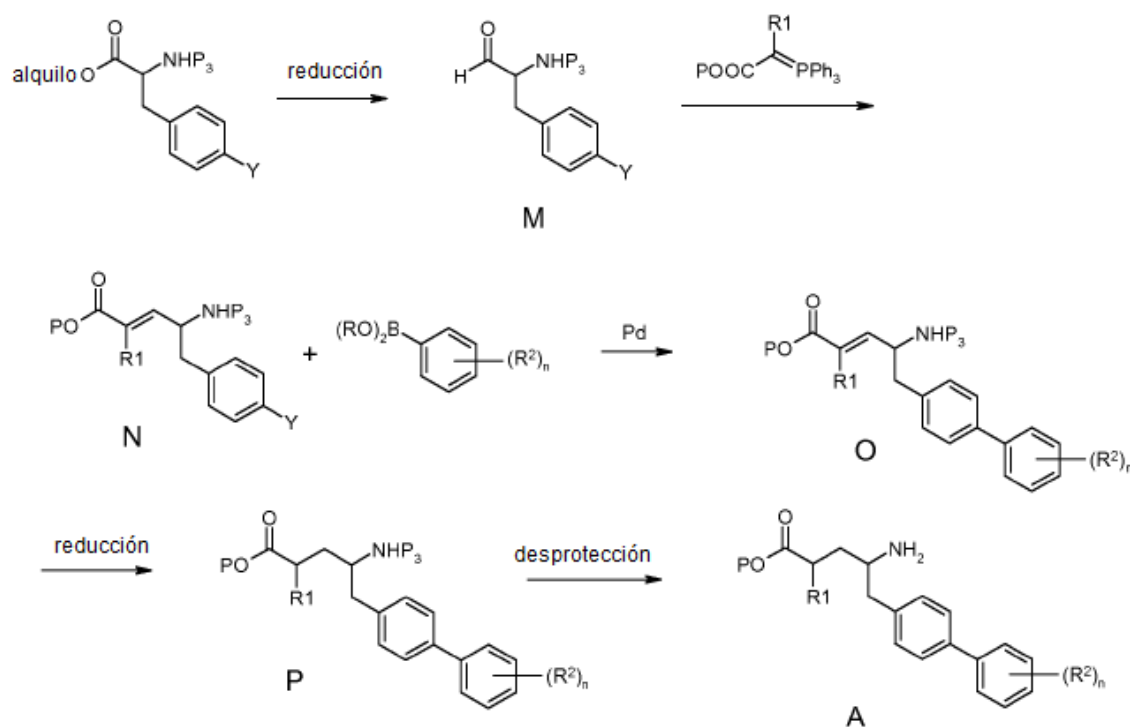
El esquema 1, ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula VI en donde R⁴ es un tetrazol.



Esquema 2

El Intermedio A se hace reaccionar con un ácido carboxílico apropiado como se describe en la etapa 1a, utilizando reactivos de acoplamiento convencionales seleccionados de, pero no limitando a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol para generar el intermedio I, en el que el grupo protector P1 se puede eliminar mediante una base seleccionada de, pero no limitando a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no limitando a, TFA o HCl, o hidrogenación con un catalizador tal como, pero no limitando a, paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno para generar el intermedio J; alternatively, el intermedio A se hace reaccionar con un anhídrido apropiado como se describe en la etapa 1 b, en presencia de una base seleccionada de, pero no limitando a, piridina, trietilamina o diisopropiltilamina para generar el intermedio J. El intermedio J se acopla con la amina protegida P2 en el que P2 se selecciona de, pero no limitado a, metilo, etilo, bencilo o propionitrilo utilizando reactivos de acoplamiento convencionales seleccionados de, pero no limitando a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol para generar el intermedio K. Finalmente K se convierte en un compuesto de Fórmula VI en donde R⁴ es un tetrazol utilizando reactivos tales como, pero no limitando a, azida de trimetilsililo, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, para generar intermedio L, en el que el grupo protector P2 se puede eliminar mediante, por ejemplo, si P2 amina protegida utilizado en la etapa 3 es 3-aminopropionitrilo, base, tal como 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno.

El Esquema 3 ilustra la síntesis del intermedio A, que es útil para la preparación de compuestos de Fórmula I' o I.



Esquema 3

Aldehído M se prepara por reducción de un éster de aminoácido protegido con un agente reductor tal como, pero no limitado a, hidruro de aluminio y diisobutilo. El grupo protector P3 se puede elegir de, pero no limitado a, Boc o Cbz y el grupo Y puede ser elegido a partir de, pero no limitando a, halógeno o triflato. El intermedio N se preparó a partir del intermedio M mediante metodología tal como, pero no limitando a, una reacción de Wittig empleando un reactivo de fósforo apropiado tal como, pero no limitando a, un iluro de trifenilfosfonio. El intermedio O bifenilo sustituido se prepara a partir del Intermedio N por la metodología tal como, pero no limitando a, una reacción de Suzuki empleando reactivos tal como, pero no limitando a, ácidos arilborónicos o ésteres arilborónicos catalizadas por un complejo de paladio (0) tales como, pero no limitado a, aducto tetrakis(trifenilfosfina)paladio o dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano. La olefina del intermedio O se reduce para proporcionar intermedio P mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, pero no limitando a, platino sobre carbono u óxido de platino a presión atmosférica o elevada. Alternativamente, la reducción se puede realizar utilizando catalizadores quirales y ligandos tales como, pero no limitando a, los descritos en la solicitud de patente WO2008031567. El grupo protector P₃ se puede eliminar con un ácido seleccionado de, pero no limitando a, TFA o HCl, o hidrogenación con un catalizador tal como, pero no limitando a, paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno para generar el intermedio A.

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

- 5 Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos *per se*. La solicitud de la Patente de los Estados Unidos número 61/324,943, presentada el 16 de abril de 2010, también describe la síntesis de diversos intermedios para la incorporación de la unidad estructural R³ tal como se describe en la Fórmula I o I.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones.
- 15 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y soluciones reguladoras, etc.

- 20 Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

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

Los comprimidos pueden ser ya sea recubrimiento con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

- 30 Las composiciones apropiadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo
- 35 que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones de buen gusto farmacéuticamente y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; granulación y agentes
- 40 disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las
- 45 formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 50 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente
- 55 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1 - 50%, del ingrediente activo.

- Las composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una velocidad que controla la barrera para entregar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.
- Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración por aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica serán especialmente apropiados para la aplicación dérmica. Ellos son así particularmente apropiados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, formulaciones bien conocidas en la técnica. Este tipo puede contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.
- Como se utiliza en este documento una aplicación tópica también puede corresponder a una inhalación o a una aplicación intranasal. Ellos se suministran convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.
- La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.
- Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envase blíster y paquetes de tiras.
- La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan en este documento como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, soluciones reguladoras de pH, o soluciones reguladoras de sal, etc.
- Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I y VI a VIC en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de endopeptidasa neutral EC 3.4. 24.11, por ejemplo, como se indica en ensayos in vitro e in vivo, según lo establecido en los apartados siguientes y por lo tanto están indicados para la terapia.
- Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada entre hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad primaria renal, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (FA), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos de la reproducción (infertilidad especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tal como depresión y condición psicótica tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y úlceras por presión), shock séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes tipo- 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina. Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se asocia con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización, la enfermedad se

5 selecciona de la lista antes mencionada, hipertensión adecuadamente, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo del riñón (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo-2, y complicaciones de la diabetes y trastornos más adecuadamente cardiovasculares, tal como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema e insuficiencia cardíaca congestiva.

En otra realización, los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar para tratar una enfermedad que se asocia con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

10 En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, renal insuficiencia, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo-2, y complicaciones de la diabetes y los trastornos más adecuadamente cardiovasculares, tal como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema e insuficiencia cardíaca congestiva.

15 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en la unidad de dosificación de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de los mismos que está siendo tratado. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

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

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

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

35 Endopeptidasa recombinante neutra humana (expresada en células de insecto y se purificó utilizando métodos estándar, concentración final 7 pM) se pre-incubaron con compuestos de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de fosfato de sodio 10 mM a pH 7.4, que contiene NaCl 150 mM y 0.05% (p/v) CHAPS. La reacción enzimática se inició mediante la adición de un sustrato de péptido sintético Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH a una concentración final de 0.7 μM. La hidrólisis del sustrato conduce a un incremento de la vida media de fluorescencia (FLT) de PT14 medida por los medios de un lector de FLT como se describe por Doering et al. (2009). Se determinó el efecto del compuesto sobre la actividad enzimática después de 1 hora (t = 60 min) de incubación a temperatura ambiente. Los valores de IC₅₀, que corresponden a la concentración de inhibidor que muestra 50% de reducción de los valores medidos FLT en ausencia de inhibidor, se calculan a partir del registro de porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor utilizando un software de análisis de regresión no lineal.

40 Utilizando el ensayo de prueba (como se describe anteriormente), los compuestos de la invención presentaron eficacia inhibidora de acuerdo con la Tabla 1, establecidos infra.

Tabla 1 Actividad inhibidora de los compuestos

Compuestos: Ejemplo #	NEP humana IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1-1 (no forma parte de la invención)	283

Compuestos: Ejemplo #	NEP humana IC50 (nM)
Ejemplo 2-5	250
Ejemplo 4-1	14
Ejemplo 5-1	0.04

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica.

5 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I y VI a VIC y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

10 Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica o el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

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

20 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un envase blíster, por lo general como se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende por lo general las instrucciones para la administración.

30 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los mismos médicos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el medicamento se prepara para la administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en

un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente tiene previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) ha sido tratado con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un bloqueador de receptor de angiotensina (ARBs, antagonista del receptor de la angiotensina II), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador de los canales de calcio (CCB), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimico de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un antagonista de receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa (ASI), un inhibidor de CETP o un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIC o un compuesto descrito de otro modo en este documento) con el segundo agente o tratamiento, en primer lugar administración del compuesto de la invención, seguido por el segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o primer tratamiento, seguido por el compuesto de la invención.

El término "segundo agente" incluye cualquier agente conocido en la técnica para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito en este documento, por ejemplo, un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tales como por ejemplo, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo del riñón (incluyendo edema y retención de la sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal principal, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, hipertrófica cardiomiopatía, miopatía cardíaca diabética, supraventriculares y arritmias ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), apnea obstructiva del sueño, asma, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos como depresión y condición psicótica tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente diabético y úlceras y úlceras por presión venosa), shock séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

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

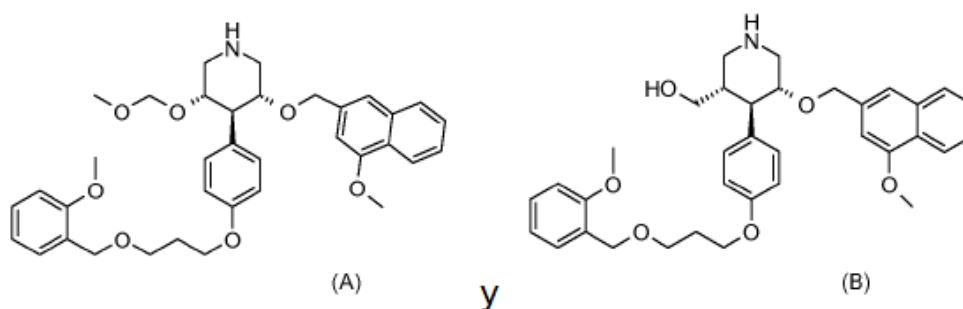
El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamado inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden ser utilizados para disminuir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina,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

El término "inhibidor de la ACE" (también llamado inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I en angiotensina II. Tales compuestos se pueden usar para la regulación de la presión arterial y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o, sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

10 El término "inhibidor de la renina" incluye ditekiren (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlakiren (nombre químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteína amida); Aliskiren (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zankiren (nombre químico: [1S-[1R*(R*),2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida), o, sales clorhidrato de los mismos, o, SPP630, SPP635 y SPP800 como el desarrollado por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de Fórmula (A) y (B):

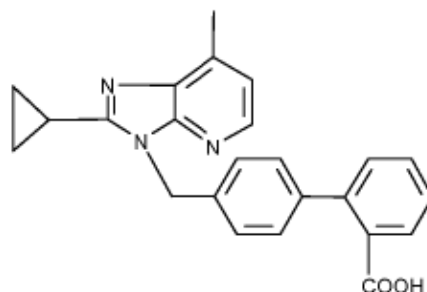


15 o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

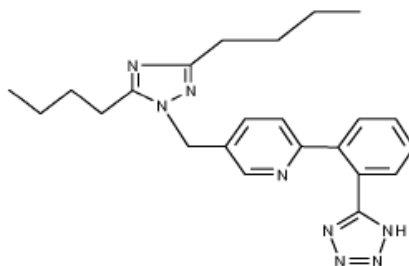
El término "aliskiren", si no se define específicamente, se debe entender tanto como la base libre y como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente una sal hemi-fumarato del mismo.

20 Un antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se entiende que es un ingrediente activo que se unen al subtipo de receptor AT₁ del receptor de angiotensina II pero no conducen a la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como antihipertensivos o para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

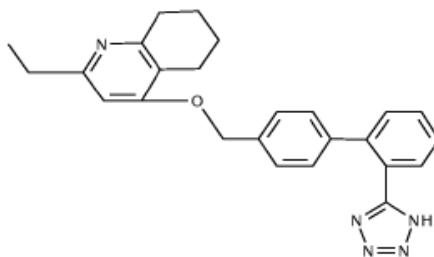
25 La clase de antagonistas del receptor AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, se prefieren esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consisten de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán,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



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



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



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

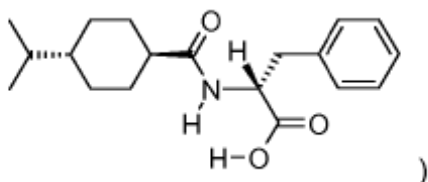
- 5 Antagonista del receptor AT₁ preferido son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El término "bloqueador de los canales de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y no-DHP (por ejemplo, CCBs tipo diltiazem y tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipino, felodipino, riosidino, isradipino, lacidipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y nivaldipino, y es preferiblemente un representante no DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamilo, o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. CCBs se pueden utilizar como anti-hipertensivo, anti-angina de pecho, o fármacos antiarrítmicos.

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

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

20 El término "agente anti-diabético" incluye potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Los ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo, metformina), sulfonilureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N - [(1-pirolidinilamino) carbonil] -bencensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y toliliclamida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N- (trans-4 isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



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

DPP-IV es responsable de inactivar GLP-1. Más particularmente, DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y de ese modo acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un estimulador importante de la secreción pancreática de insulina y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

5 El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente, no peptídico. Inhibidores de la DPP-IV son en cada caso genérica y específicamente revelados, por ejemplo, en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo. Se prefieren aquellos compuestos que se describen específicamente en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y en el Ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

10 GLP-1 es una proteína insulino-trópica que se describe, por ejemplo, por W.E. Schmidt et al. en Diabetologia, 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483.

15 El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1 (7-36) NH₂ que se revelan en particular en US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), en el que compuesto de la funcionalidad amida carboxi-terminal de Arg³⁶ se desplaza con Gly en la posición 37^a de la molécula GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos de los mismos que incluyen GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da también especial preferencia al análogo agonista GLP exendina-4, descrito por Greig et al. en Diabetologia 1999, 42, 45-50.

20 También se incluyen en la definición de "agente antidiabético" los potenciadores de la sensibilidad de insulina que restauran la alteración de la función del receptor de insulina para reducir la resistencia a la insulina y por lo tanto mejorar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen derivados de tiazolidindiona hipoglucemiantes (por ejemplo, glitazona, (S)- ((3,4-dihidro-2- (fenil-metil) 2H-1-benzopiran-6-il) metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5 - {[4- (3- (5-metil-2-fenil-4-oxazolilo)-1-oxopropil)-fenil] metil} - tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5- {[4- (1-metil-ciclohexil) metoxi]-fenil] metil} tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5 - {[4- (2- (1-indolil) etoxi) fenil] metil} tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5- {4- [2- (5-metil-2-fenil-4-oxazolilo) etoxi]} bencil} tiazolidin-2,4-diona (BM- 13.1246), 5- (2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis {4 - [(2,4-dioxo-5-tiazolidinil) metil] fenil} metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi] bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina- 2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]- 2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil) tiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi- 2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidina-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil) benzamida (KRP297)).

35 Otros agentes antidiabéticos incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas antidiabéticas no pequeñas e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen en una producción hepática de glucosa desregulada, como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de carboxiquinasa fosfoenolpiruvato (PEPCK); inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK); inhibidores de vaciado gástrico; insulina; inhibidores de la GSK-3; agonistas de los receptores de retinoides X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de las proteínas desacoplantes (UCPs); agonistas de PPAR γ tipo no glitazona; agonistas duales PPAR α /PPAR γ ; compuestos que contienen vanadio antidiabético; hormonas incretinas, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y agonistas de GLP-1; antagonistas del receptor imidazolina de células beta; miglitol; antagonistas adrenérgicos α_2 ; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

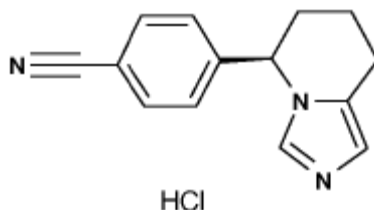
50 Un inhibidor de la sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se entiende que es un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintasa (CYP11 B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza la última etapa de la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, esto es, la conversión de 11-desoxicorticosterona a la aldosterona. La inhibición de la producción de aldosterona con inhibidores de la aldosterona sintasa llamados se sabe que es una variante exitosa para el tratamiento de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular o insuficiencia renal. Tal actividad de inhibición de la sintasa aldosterona se determina fácilmente por los expertos en el arte de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, US 2007/0049616).

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

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

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

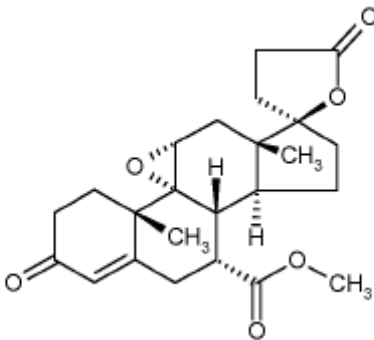
El inhibidor de aldosterona sintasa no esteroideos más preferido es el (+)- enantiómero del clorhidrato de fadrozol (las Patentes de los Estados Unidos 4617307 y 4889861) de fórmula



10

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

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



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

- 15 Los inhibidores de aldosterona sintasa útiles en dicha combinación son compuestos y análogos genérica y específicamente revelados, por ejemplo, en US2007/0049616, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo. inhibidores de la sintasa de aldosterona preferido apropiados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo; (4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4'-
20 fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; butil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; éster metílico del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxiester etílico del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-Fluoro-4-(7-metileno-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo; cis-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; 4'-
25 Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 35 Además, inhibidores de la sintasa de aldosterona también incluyen los compuestos y análogos revelados en las Solicitudes de las Patentes de los Estados Unidos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las solicitudes PCT WO2006/005726, WO2006/128853,

WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 y en la Solicitud de la Patente Europea EP 1886695. Los inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos apropiados para su uso en la presente invención incluyen, sin limitación 8- (4-fluorofenil)- 5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazina; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il)-2-fluorobenzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) benzonitrilo; 4- (5,6-Dihidro- 8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) ftalonitrilo; 4- (8- (4-cianofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) benzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) benzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) naftaleno-1-carbonitrilo; 8- [4- (1 H-tetrazol-5-il) fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazina como desarrollado por Speedel o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

El término "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) transporte mediado de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos desde HDL a LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de CETP se determina fácilmente por los expertos en el arte de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343). Ejemplos incluyen los compuestos revelados en la Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,197,786 (por ejemplo, éster etílico del ácido carboxílico [2R, 4S] 4 - [(3,5-bis-trifluorometil-bencil) -metoxicarbonil-amino] -2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1 (torcetrapib); compuestos revelados en la Patente de los Estados Unidos No. 6,723,752 (por ejemplo, (2R)-3 - {[3- (4-cloro-3-etil-fenoxi)- fenil] - [(3- (1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi) fenil] metil] amino} - 1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos descritos en la solicitud de patente de los Estados Unidos Ser No. 10/807,838; derivados de polipéptidos revelados en la Patente de los Estados Unidos N° 5,512,548, derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol revelados en J. Antibiot., 49(8): 815- 816 (1996), and Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Además, los inhibidores de CETP también incluyen los revelados en WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Ejemplificación de la invención:

Abreviaturas:

ATP: adenosina 5'-trifosfato	AS: aldosterona sintasa
BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil racémico	BOC: terciario butil carboxi
br: ancho	bs: singlete ancho
Ac: Acetil	Atm: atmósfera
Aq: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Boc: tert-butoxicarbonilo
BOP-Cl: Bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfónico cloruro	CDI: carbonildiimidazol
d: doblete	DAST: (dietilamino)azufre trifluoruro
dd: doblete de dobletes	DCM: diclorometano
DIEA: diisopropiletilamina	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: N,N-dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina	DMAP: N,N-dimetilaminopiridina
DAD: detector de arreglo de diodos	DTT: ditiotreitol
DPPA: difenilfosforilazida	EDCI, EDIC: N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato
EDTA: ácido etilendiamina tetraacético	ESI: ionización por electroaspersión

Et y EtOAc: etil y acetato de etilo	EDC: N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato
HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato	horas: horas
HPLC: cromatografía líquida de alta presión HPLC-RT (tiempo de retención)	LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida y espectrometría de masas
H: Hora(s)	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
IR: infrarrojo	LDA: litio diisopropilamida
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol
MS: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: relación masa a carga
Ms: mesilo	Me: metilo
M y mM: Molar y milimoles(s)	Mg: miligramo
n.d.: no determinada	RMN: resonancia magnética nuclear
ppm: partes por millón	Pr y iPr: propil y isopropilo
Ph: Fenil	Pd/C: Paladio sobre carbono
PyBOP: benzotriazol-1-iloxi Tripirrolidino fosfonio hexafluorofosfato	RT: temperatura ambiente
PS: polímero soportado	RP: fase reversa
q: cuarteto	
s: singlete	t: triplete
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano
TMSCl: trimetilsilil cloruro	TEA: trietilamina
Tf: triflato	tBu: tert-butilo
TLC: cromatografía de capa delgada	Tris-HCl: aminotris(hidroximetil) metano clorhidrato
μL, mL y L: microlitro, mililitro y litro	UV: ultravioleta

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

10 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención son comercialmente disponibles o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto habitual en la técnica

(Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en el arte como se muestra en los siguientes ejemplos.

5 Se ha encontrado que los compuestos de los ejemplos 1-1 a 59-1 tienen valores de IC_{50} en el intervalo de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 10,000 nM para NEP.

Las condiciones para la medición de los tiempos de retención son las siguientes:

Condición HPLC A:

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

Velocidad de flujo: 2 mL/min

10 Fase móvil: H₂O (NH₄+HCOO⁻ 5 mM)

Gradiente: gradiente lineal desde 5% a 95% de MeCN en 2 min

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición HPLC B:

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

15 Velocidad de flujo: 2mL/min

Fase móvil: Ácido fórmico al 0.1 %

Gradiente: gradiente lineal desde 5% a 95% de MeCN/MeOH en 2 min

Detección: UV a 215 nm

Condición HPLC C:

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

Velocidad de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) H₂O (NH₄+HCOO⁻ 5 mM), B) 50% de MeOH/50% de MeCN

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

25 Condición HPLC D:

Columna: Inertsil C8-3, 3 μ m x 33 mm x 3.0 mm a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) H₂O (NH₄+HCOO⁻ 5 mM), B) 50% de MeOH/50% de MeCN

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

30 Detección: UV a 214 nm

Condición HPLC E:

Columna: Inertsil C8-3, 3 μ m x 33 mm x 3.0 mm a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) H₂O (NH₄+HCOO⁻ 5 mM), B) 50% de MeOH/50% de MeCN

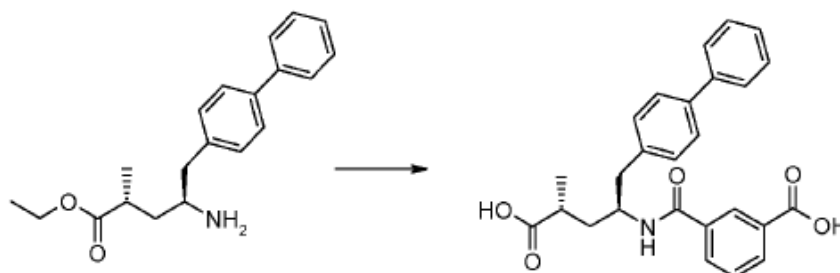
35 Gradiente: gradiente lineal desde 60% de B a 95% de B en 2 min

Detección: UV a 214 nm

Se determinó la estereoquímica relativa utilizando dos RMN dimensional. Bajo las condiciones de reacción, sería inesperado que el estereocentro que lleva el grupo bisfenil-metilo se racemiza. Por lo tanto, se determinó la estereoquímica absoluta basada en la estereoquímica relativa y la estereoquímica absoluta del estereocentro que lleva el grupo bisfenil-metilo.

5

Ejemplo 1-1: Síntesis del ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butil)-isofталámico (ejemplo de referencia)



A una mezcla del éster etílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico clorhidrato (70 mg, 0.201 mmol) y éster metílico del ácido 3-clorocarbonilbenzoico (0.302 mmol) en cloruro de metileno (0.5 mL) se le adiciona piridina (0.5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 24 horas. Los solventes se retiraron a presión reducida y se adiciona acetato de etilo. La solución se lava con HCl 1M acuoso y salmuera y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna utilizando cloruro de metileno para proporcionar ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butil)-isofталámico. A continuación, a una solución de ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butil)-isofталámico (0.287 mmol) en etanol (10 mL) se le adiciona NaOH 1M acuoso (1.2 mL, 1.12 mmol) y la mezcla se agita a 50-60°C, durante 5 horas. El etanol se retira a presión reducida y se le adiciona agua. La solución se acidifica con HCl 1 M y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de MeCN/agua (0.1% de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butil)-isofталámico. Tiempo de retención HPLC 1.05 minutos (condición A); MS 432.3 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1 H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1 H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H).

10

15

20

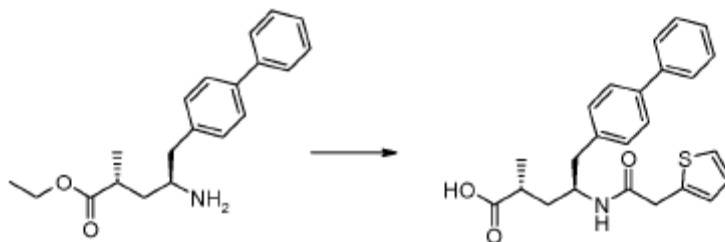
Los siguientes compuestos se preparan utilizando un procedimiento similar al ejemplo 1-1 con reactivos y condiciones apropiados:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-2	<p>ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-2- metil-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.31 min. (A)	432.4
Ejemplo 1-3 (ejemplo de referencia)	<p>ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butil)-tereftalámico</p>		NaOH Aq., EtOH, 60°C	1.09 min. (A)	432.3

Ejemplo 1-2: 1 H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.71 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J=5.56 Hz, 5.70 Hz, 1 H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (m, 1 H), 6.75 (m, 3H), 7.14 (t, J=8.34 Hz, 3H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.97 Hz, 1H).

5 Ejemplo 1-3: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.96 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.49 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.06 (dd, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, 1 H), 7.59 (td, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 7.85 (q, 4H), 10.46 (m, 1H).

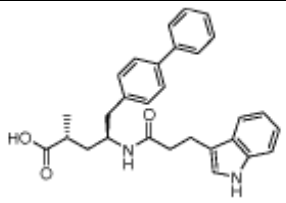
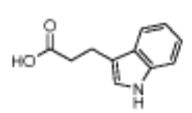
Ejemplo 2-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico

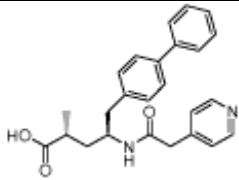
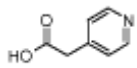
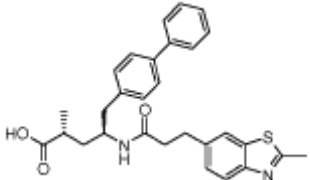
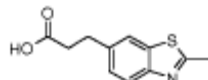
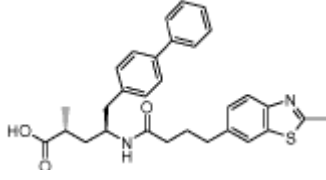
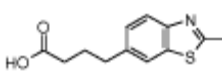
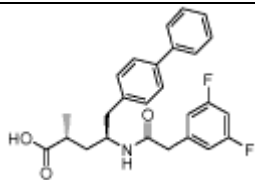
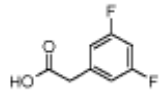
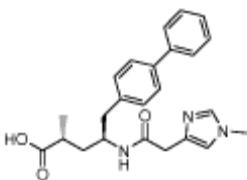
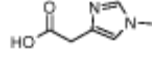


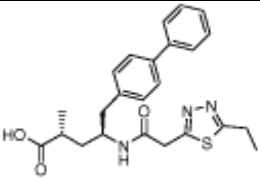
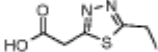
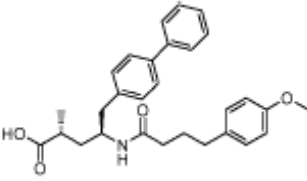
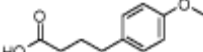
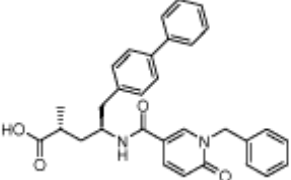
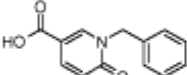
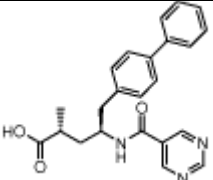
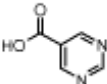
10 A una solución de ácido tiofen-2-il-acético (0.144 mmol) en DMF (5 mL) se le adiciona HATU (0.216 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente, durante 10 minutos, se le adiciona éster etílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico clorhidrato (0.144 mmol) y trietilamina (0.359 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y la mezcla se lava con HCl 1M acuoso y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se retira a presión reducida para proporcionar éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico que es utilizado directamente en la posterior reacción de hidrólisis.

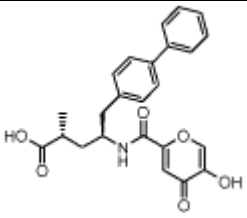
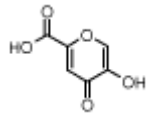
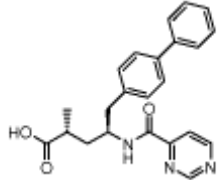
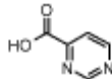
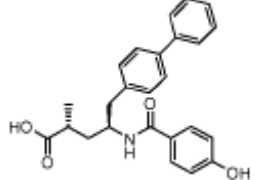
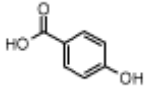
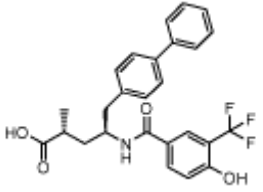
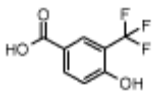
15 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico (0.287 mmol) en etanol (10 mL) se le adiciona NaOH 1M acuoso (2 mL, 6.97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl 1M acuoso, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de MeCN/agua (0.1% de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.23 minutos (condición A); MS 408.3 (M+1); 1H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.72 (dd, J=7.71 Hz, 7.58 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J=5.81 Hz, 5.66 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=1.26 Hz, 2H), 4.20 (m, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1 H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1H).

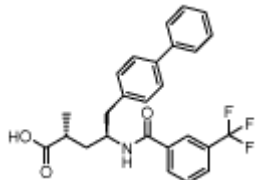
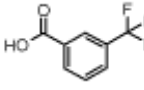
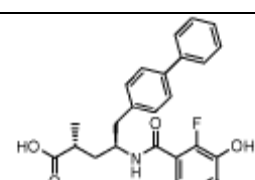
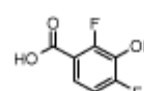
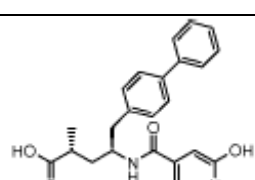
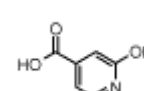
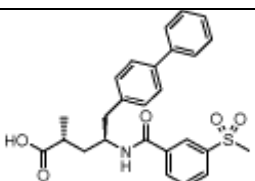
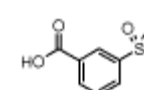
Los siguientes compuestos se preparan utilizando un procedimiento similar al ejemplo 2-1 con reactivos y condiciones apropiados:

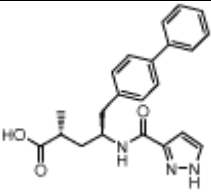
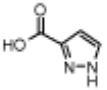
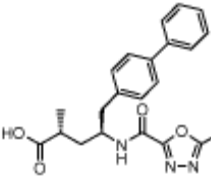
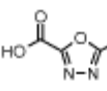
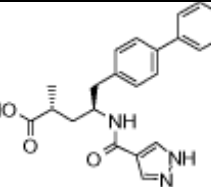
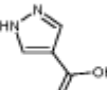
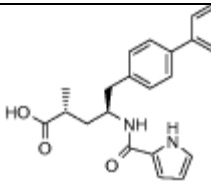
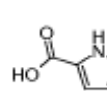
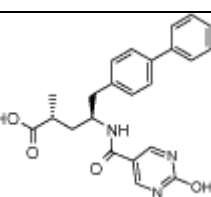
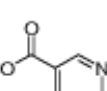
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-2	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-1-Hindol-3-il-propionilamino)-2-metilpentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.31 min. (A)	455.4

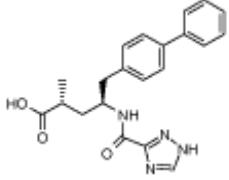
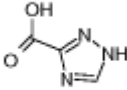
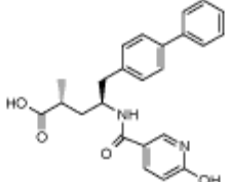
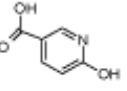
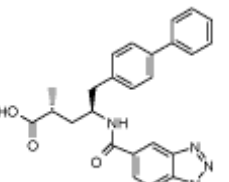
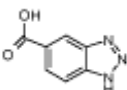
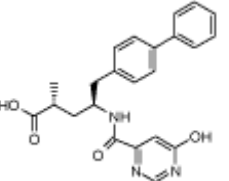
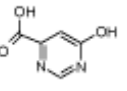
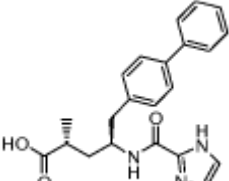
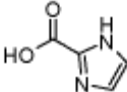
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-3	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-piridin-4-ilacetilamino)-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.08 min. (A)	403.4
Ejemplo 2-4	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propionilamino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.25 min. (A)	487.3
Ejemplo 2-5	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butirilamino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.26 min. (A)	501.3
Ejemplo 2-6	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-2-metil-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.21 min. (A)	438.4
Ejemplo 2-7	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetilamino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	0.99 min. (A)	406.4

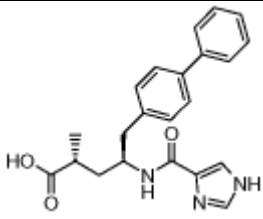
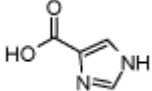
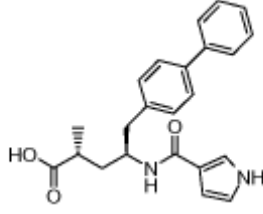
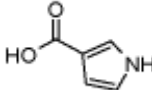
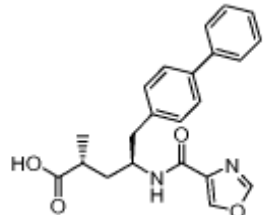
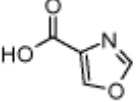
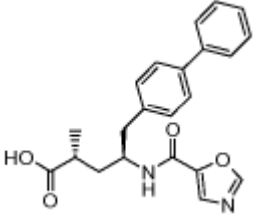
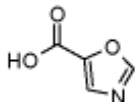
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-8	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetilamino]-2-metil-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.15 min. (A)	438.3
Ejemplo 2-9	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[4-(4-metoxi-fenil)-butirilamino]-2- metil-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBT utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 60 °C	1.44 min. (A)	460.3
Ejemplo 2-10	 <p>Ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3- carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2- metil-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.28 min. (A)	495.3
Ejemplo 2-11	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(pirimidina-5-carboxamido)pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.40 min. (A)	390.3

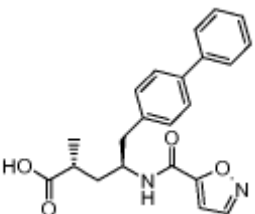
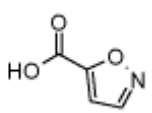
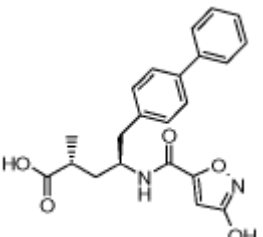
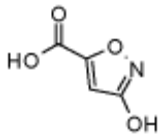
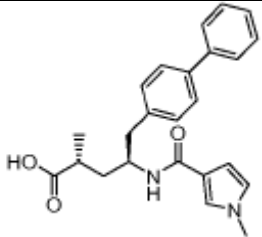
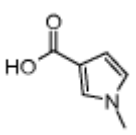
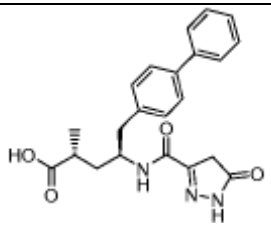
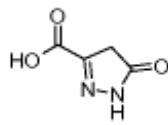
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-12	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50 °C	1.32 min. (A)	422.2
Ejemplo 2-13	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(pirimidina-4-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, RT	1.41 min. (A)	390.2
Ejemplo 2-14	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-benzoilamino)-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50 °C	1.26 min. (A)	404.2
Ejemplo 2-15	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoilamino)-2-metil-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.48 min. (A)	472.1

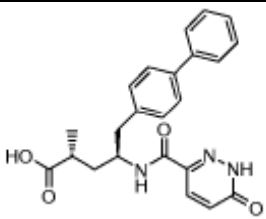
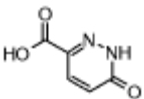
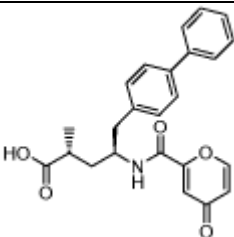
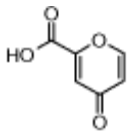
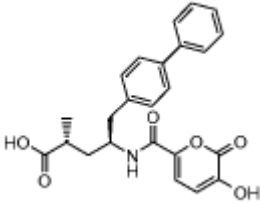
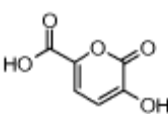
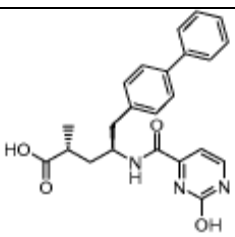
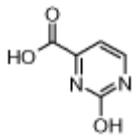
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-16	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(3-trifluorometilbenzoilamino)-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.53 min. (A)	456.2
Ejemplo 2-17	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2,4-difluoro-3-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, RT	1.55 min. (B)	440.0
Ejemplo 2-18	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(2-hidroxi-piridina-4- carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, RT	1.33 min. (B)	405.0
Ejemplo 2-19	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-metanosulfonil-benzoilamino)-2-metil-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.33 min. (A)	466.2

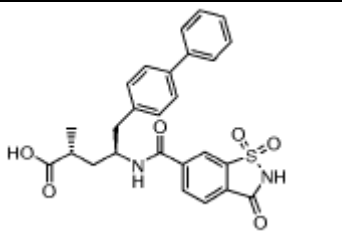
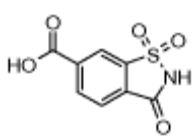
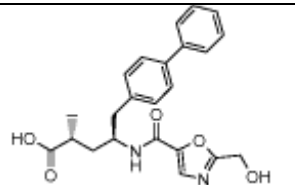
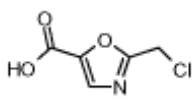
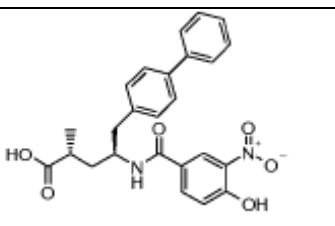
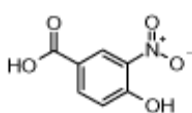
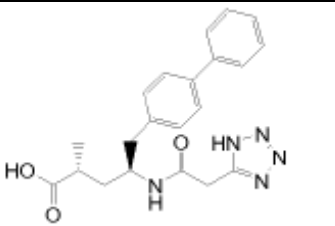
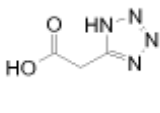
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-20	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, RT	1.13 min. (A)	378.0
Ejemplo 2-21	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, 50°C	0.95 min. (D)	394.0
Ejemplo 2-22	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.26 min. (A)	378.3
Ejemplo 2-23	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.45 min. (A)	377.3
Ejemplo 2-24	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidroxipirimidina-5-carboxamido)-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., THF, MeOH, 50°C	1.42 min. (C)	406.3

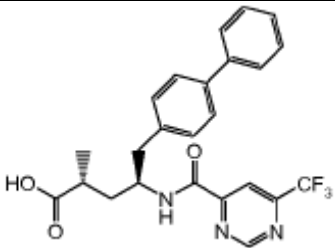
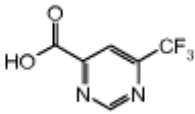
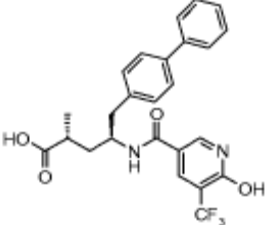
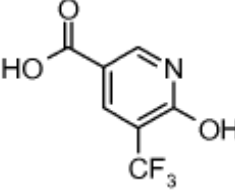
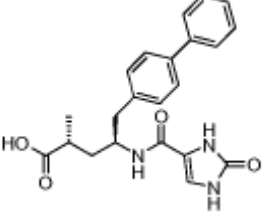
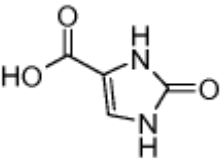
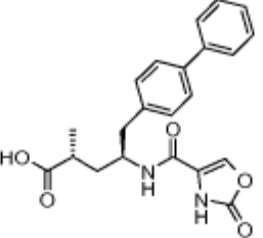
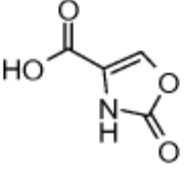
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-25	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1 H-[1,2,4]triazol-3- carbonil)-amino]-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., THF, EtOH, RT	1.12 min. (A)	379.3
Ejemplo 2-26	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(6-hidroxi-piridina-3- carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.43 min. (B)	405
Ejemplo 2-27	 <p>Ácido (2R,4S)-4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2- metil-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.61 min. (B)	429
Ejemplo 2-28	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(6-hidroxi-pirimidina-4- carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.57 min. (B)	406
Ejemplo 2-29	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(1Himidazol-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.19 min. (C)	378.3

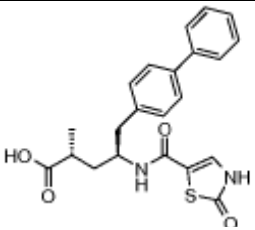
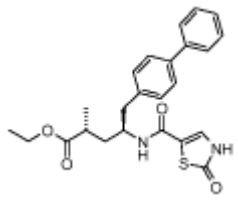
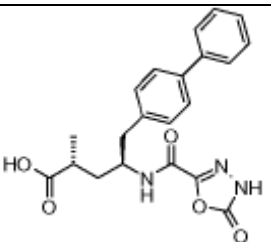
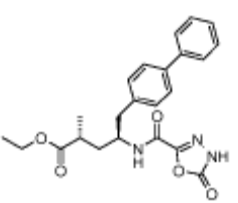
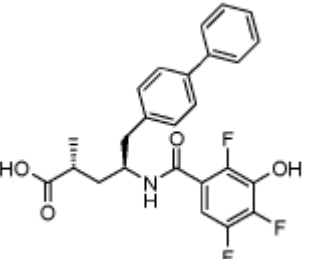
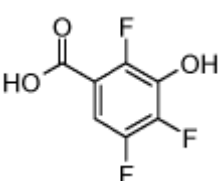
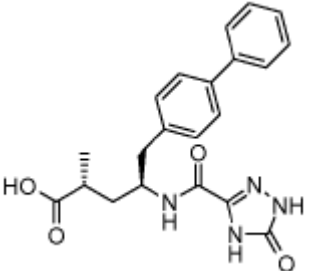
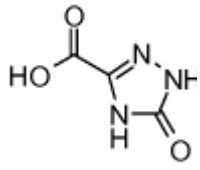
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-30	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(1Himidazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.16 min. (C)	378.3
Ejemplo 2-31	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(1 H-pirrol-3- carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.29 min. (C)	377.1
Ejemplo 2-32	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(oxazol-4- carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.14 min. (C)	379.1
Ejemplo 2-33	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(oxazol-5- carbonil)-amino]-pentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50 °C	1.10 min. (C)	379.2

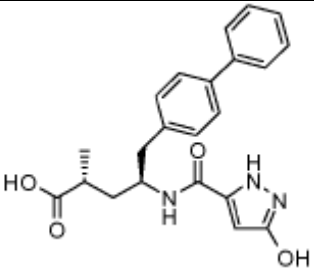
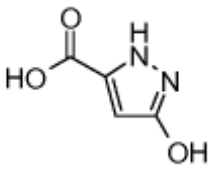
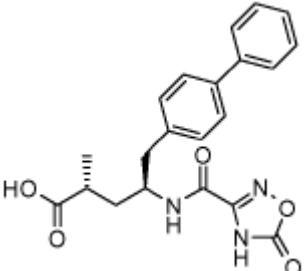
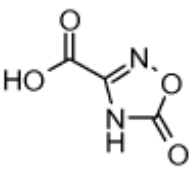
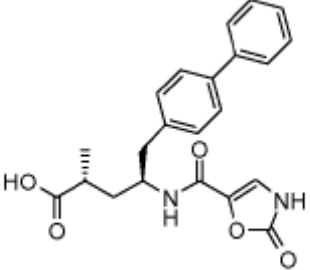
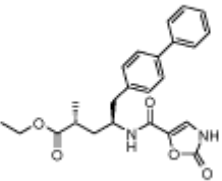
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-34	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>más Intermedio 2</p>	BCl ₃ , DCM, RT	1.18 min. (C)	379.3
Ejemplo 2-35	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>EDIC y HOBt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.22 min. (C)	395.2
Ejemplo 2-36	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.32 min. (C)	392.1
Ejemplo 2-37	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.10 min. (C)	394.2

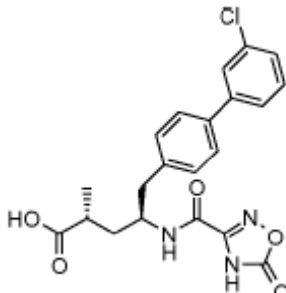
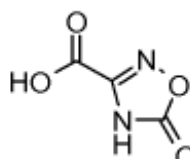
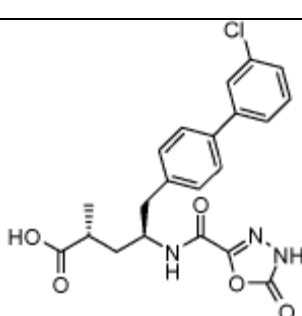
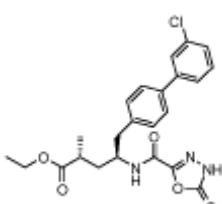
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-38	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.10 min. (C)	406.1
Ejemplo 2-39	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-pentanoico</p>	 <p>más Intermedio 2</p>	BCl ₃ , DCM. RT	1.21 min. (C)	406.1
Ejemplo 2-40	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>	 <p>más Intermedio 2</p>	BCl ₃ , DCM. RT	1.13 min. (C)	422.1
Ejemplo 2-41	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(2-hidroxi-pirimidina-4-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.20 min. (C)	406.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-42	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1H-1-benzo[d]isotiazol-6-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, RT	1.10 min. (C)	493.1
Ejemplo 2-43	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(2-hidroximetil-oxazol-5- carbonil)-amino]-2-metilpentanoico</p>		NaOH Aq., THF, RT	1.30 min. (C)	409.4
Ejemplo 2-44	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-3-nitro-benzoilamino)-2- metil-pentanoico</p>		NaOH Aq., EtOH, 50°C	1.28 min. (C)	449.0
Ejemplo 2-45	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-(2-1H-tetrazol-5-ilacetilamino)-pentanoico</p>	 <p>BOP-Cl en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	0.70 min. (D)	394.0

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-46	 <p>Ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(6-trifluorometil-pirimidina-4-carbonil)-amino]-pentanoico</p>		NaOH Aq., MeOH, RT	1.38 min. (D)	458.1
Ejemplo 2-47	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)nicotinamido)-2-metilpentanoico</p>		NaOH Aq., MeOH, RT	1.62 min. (B)	473.1
Ejemplo 2-48	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>EDCI y HOAt Utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.50 min. (B)	394.2
Ejemplo 2-49	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidroxazol-4-carboxamido)pentanoico</p>		NaOH Aq., MeOH, RT	1.62 min. (B)	395.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-50	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Hidrólisis del Ejemplo 21-1</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.65 min. (B)	411.2
Ejemplo 2-51	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Hidrólisis del Ejemplo 22-1</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.63 min. (B)	396.2
Ejemplo 2-52	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2,4,5-trifluoro-3-hidroxibenzamido)pentanoico</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.60 min. (B)	458.1
Ejemplo 2-53	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.48 min. (B)	395.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-54	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-1 H-pirazol-5- carboxamido)-2- metilpentanoico</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.66 min. (B)	394.3
Ejemplo 2-55	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4- oxadiazol-3-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Intermedio 35</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.83 min. (B)	396.2
Ejemplo 2-56	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5- carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Hidrólisis de Ejemplo 23-1</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.72 min. (B)	395.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-57	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Intermedio 35</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.64 min. (B)	430.2
Ejemplo 2-58	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Hidrólisis de Ejemplo 24-1</p>	NaOH Aq., MeOH, RT	1.60 min. (B)	430.1

5 **Ejemplo 2-2:** 1 H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ ppm 1.28 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.47 (M, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.7 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Ejemplo 2-3: 1 H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.71 (dd, J=8.84 Hz, 8.72 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J=5.43 Hz, 5.32 Hz, 1 H), 3.72(d, J=5.81 Hz, 2H), 4.28 (m, 1 H), 7.24 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (m, 1 H), 7.44 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=6.32 Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=6.32 Hz, 2H).

10 **Ejemplo 2-4:** 1 H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.01 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.32 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.50 (m, 2H), 2.66 (dd, J=7.33 Hz, 7.20 Hz, 1 H), 2.73(dd, J=5.81 Hz, 5.61 Hz, 1 H), 2.99 (t, J=7.20 Hz, 2H), 4.13 (m, 1 H), 7.09 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 2-5:** 1 H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.18 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.14 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.70 (m, 1 H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (dd, J=5.43 Hz, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.57 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=9.22 Hz, 1H).

20 **Ejemplo 2-6:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.38 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.97 (m, 1 H), 6.88 (d, J=6.32 Hz, 2H), 7.05 (m, 1 H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1 H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 2-7: 1 H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J=5.68 Hz, 5.81 Hz, 1 H), 3.38 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.22 (m, 1 H),

ES 2 582 395 T3

6.72 (s, 1 H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.08 Hz, 3H), 7.59 (d, J=7.33 Hz, 2H).

5 **Ejemplo 2-8:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.39 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1 H), 7.45 (t, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 2-9: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.35 (m, 1 H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1 H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.01 (m, 1 H), 6.78 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.59 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 2-10:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.52 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.80 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.18 (m, 1 H), 5.15 (q, 2H), 6.47 (d, J=9.47 Hz, 1 H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.44 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.87 (m, 1 H), 8.01 (d, J=8.46 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 2-11:** 1 H RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.75 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 2.93 (m, 2H), 4.46 (m, 1 H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.21 Hz, 8.34 Hz, 2H), 8.60 (d, J=8.46 Hz, 1 H), 9.02 (m, 2H), 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 2-12: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1 H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 8.12 (s, 1 H), 8.75 (d, J=8.72, 1 H).

20 **Ejemplo 2-13:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.83 (dd, J=6.06 Hz, 6.06 Hz, 1 H), 2.94 (dd, J=7.83 Hz, 7.96 Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1.26 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 9.03 (d, J=5.05 Hz, 1H), 9.34 (d, J=1.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

25 **Ejemplo 2-14:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.76-2.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1 H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1 H), 9.92 (s, ancho, 1H).

Ejemplo 2-15: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.79-2.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (dd, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.24 (d, J=8.46 Hz, 1H).

30 **Ejemplo 2-16:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.28 (m, 1 H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.71 (t, 1 H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.52 (d, J=8.46 Hz, 1H).

35 **Ejemplo 2-17:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.19 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.62 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 (dd, J=14.20, 5.90 Hz, 2 H) 4.49 - 4.61 (m, 1 H) 6.63 (dd, J=8.10, 4.50 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=8.20, 1.80 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.56 (t, J=8.10 Hz, 4 H) 7.75 (dt, J=8.53, 2.15 Hz, 1 H).

40 **Ejemplo 2-18:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.17 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.61 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 1 H) 2.80 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 - 4.40 (m, 1 H) 6.53 - 6.60 (m, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.19 - 7.38 (m, 6 H) 7.43 - 7.55 (m, 4 H).

Ejemplo 2-19: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.87 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.28 (m, 1 H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.75 (t, 1 H), 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.56 (d, J=8.59 Hz, 1H).

45 **Ejemplo 2-20:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.73 (s, 1 H), 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1H).

50 **Ejemplo 2-21:** 1 H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.51 - 2.63 (m, 4 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 8.94 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

- Ejemplo 2-22:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.80 (m, 2H), 4.18 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.00 (s, ancho, 2H).
- 5 **Ejemplo 2-23:** 1H RMN (400 MHz, MeOD-d4): δ ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 - 1.66 (m, 1 H), 1.96-2.03 (m, 1 H), 2.54-2.60 (m, 1 H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1 H), 6.14-6.16 (m, 1H), 6.79-6.81 (dd, J=1.26 Hz, 1.52 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H).
- 10 **Ejemplo 2-24:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 - 1.56 (m, 1 H), 1.83 - 1.90 (m, 1 H), 2.41 - 2.51 (m, 1 H), 2.80 (A de AB, J = 14.5 Hz, 1 H), 2.81 (B de AB, J = 14.5 Hz, 1 H) 4.14 - 4.23 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.65 (m, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.65 (br s, 2 H) 12.04 (br s, 1 H).
- 15 **Ejemplo 2-25:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.78-2.94 (m, 2H), 4.26 (m, 1 H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.09 (s, ancho, 0.35H), 8.33 (s, ancho, 0.5H), 8.61-8.81 (m, 2H), 12.04 (s, ancho, 1 h), 14.42 (s, ancho, 0.45 H), 14.88 (s, ancho, 0.35 H).
- 20 **Ejemplo 2-26:** 1 H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.50 - 2.65 (m, 1 H) 2.83 - 2.97 (m, 2 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 6.51 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H).
- Ejemplo 2-27:** 1 H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d3) δ ppm 1.17 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.74 (ddd, J=14.24, 10.77, 3.66 Hz, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 1 H) 7.22 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 7.56 - 7.64 (m, 4 H) 7.85 (br. s., 1 H).
- 25 **Ejemplo 2-28:** 1H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d3) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.64 - 1.69 (m, 2 H) 2.43 - 2.50 (m, 1 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.88 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 4 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 - 7.54 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 8.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H).
- Ejemplo 2-29:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.37 (d, J=9.35 Hz, 1H).
- 30 **Ejemplo 2-30:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 2.08 (s, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.84 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.24 (m, 1 H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.01 (s, 1 H), 8.42 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.79 (s, ancho, 1H).
- Ejemplo 2-31:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 6.45-6.46 (q, J=2.53 Hz, 4.29 Hz, 1 H), 6.71-6.73 (q, J=2.27 Hz, 4.45 Hz, 1 H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).
- 35 **Ejemplo 2-32:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.62 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.77, 9.47, 4.04 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.16 - 4.31 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 8.15 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.01 Hz, 1 H).
- 40 **Ejemplo 2-33:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.76-2.87 (m, 2H), 4.21 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.72 (s, 1 H), 8.45 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1H).
- Ejemplo 2-34:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.05 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.58 (ddd, J=13.89, 9.73, 4.17 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.29 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 (dt, J=3.73, 1.80 Hz, 0 H) 2.77 - 2.94 (m, 2 H) 4.19 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1 H).
- 45 **Ejemplo 2-35:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1 H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.66 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.66 (s, ancho, 1H).
- 50 **Ejemplo 2-36:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.59 (ddd, J=14.02, 9.98, 4.55 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 - 2.82 (m, 1 H) 2.89 (dd, J=13.64, 7.58 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.23 (dd, J=9.60, 7.07 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

- Ejemplo 2-37:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.64, 9.47, 4.17$ Hz, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 2 H) 4.18 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.97 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).
- 5 **Ejemplo 2-38:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.56 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 2.74 - 2.96 (m, 2 H) 4.15 - 4.29 (m, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 7.75 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).
- 10 **Ejemplo 2-39:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, 4 H) 1.51 - 1.69 (m, 1 H) 1.87 (ddd, $J=13.83, 9.66, 4.04$ Hz, 1 H) 2.43 (ddd, $J=9.54, 7.14, 4.55$ Hz, 2 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 1 H) 6.42 (dd, $J=5.81, 2.53$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 8.22 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.78 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 12.07 (br. s., 1 H).
- 15 **Ejemplo 2-40:** 1 H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, $J=7.06$ Hz, 3 H) 1.62 (s, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 6.71 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=7.52$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.16$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.57 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.64 (s, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H).
- 20 **Ejemplo 2-41:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.06-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1 H), 1.82-1.89 (m, 1 H), 2.32-2.40 (m, 1 H), 2.77-2.82 (m, 1 H), 2.88-2.94 (m, 1 H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.27(d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, $J= 8.34$ Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1 H), 8.63-8.65 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).
- 25 **Ejemplo 2-42:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.61 (ddd, $J=14.02, 10.11, 4.42$ Hz, 1 H) 1.90 (ddd, $J=13.71, 9.66, 3.92$ Hz, 1 H) 2.86 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.23 - 4.32 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.96 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.18 (dd, $J=7.96, 1.39$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).
- 30 **Ejemplo 2-43:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.05-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (s, 1 H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H).
- 35 **Ejemplo 2-44:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.23 (m, 1 H), 7.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J=8.59$ y 2.27, 1 H), 8.34 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 11.57 (s, ancho, 1H).
- 40 **Ejemplo 2-45:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.78 - 1.87 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 2.73 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.64 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 2 H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H).
- 45 **Ejemplo 2-46:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J=13.6, 6.1$ Hz, 1 H), 2.97 (dd, $J=13.6, 7.8$ Hz, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 9.11 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 12.01 (br. s., 1 H).
- 50 **Ejemplo 2-47:** 1H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.56 (ddd, $J=14.1, 10.7, 3.7$ Hz, 1 H), 2.38 - 2.54 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 3 H), 4.18 - 4.35 (m, 1 H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.26 (dt, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).
- 55 **Ejemplo 2-48:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.44 (ddd, $J=13.9, 9.9, 4.6$ Hz, 1 H), 1.85 (ddd, $J=13.6, 9.4, 4.0$ Hz, 1 H), 2.42 (ddd, $J=9.3, 7.1, 4.6$ Hz, 1 H), 2.78 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.02 - 4.19 (m, 1 H), 7.00 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 7.61 - 7.71 (m, 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H), 12.03 (br. s., 1 H).
- 60 **Ejemplo 2-49:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.48 (ddd, $J=14.0, 10.0, 4.6$ Hz, 1 H), 1.87 (ddd, $J=13.8, 9.6, 4.2$ Hz, 1 H), 2.43 (ddd, $J=9.4, 7.0, 4.6$ Hz, 1 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.98 - 4.22 (m, 1 H), 7.27 (m, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.34 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 8.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 12.04 (br. s., 1 H).
- 65 **Ejemplo 2-50:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.63 (ddd, $J=14.2, 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J=13.9, 9.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J=9.7, 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.22-4.39 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 2-51: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.68 (ddd, J=14.2, 10.4, 4.2 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.88 (dd, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 2H).

5 **Ejemplo 2-52:** 1H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 1.06 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, J=14.2, 10.5, 3.9 Hz, 1 H) 1.86 - 1.92 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 4.21 - 4.37 (m, 1 H) 6.84 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, J=10.7, 8.5, 6.1 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=7.1 Hz, 2 H)

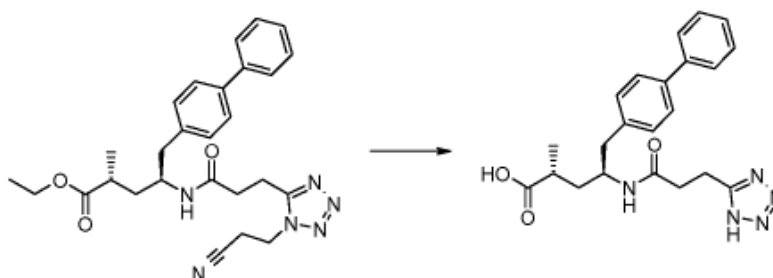
10 **Ejemplo 2-53:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.12 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.49 (ddd, J=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, J=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 (ddd, J=10.6, 6.9, 4.0 Hz, 1 H) 2.86 (dd, J=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 4.24 - 4.50 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H)

Ejemplo 2-54: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 1.53 (ddd, J=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, J=13.7, 9.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, J=9.2, 7.1, 4.7 Hz, 1 H) 2.75 - 2.90 (m, 2 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 2-55:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 2.00 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.86 - 2.91 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H)

20 **Ejemplo 2-56:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.75 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.83 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 4.06 - 4.24 (m, 1 H) 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 11.24 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-1: Síntesis deL ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(3-1H-tetrazol-5-il-propionilamino)-pentanoico

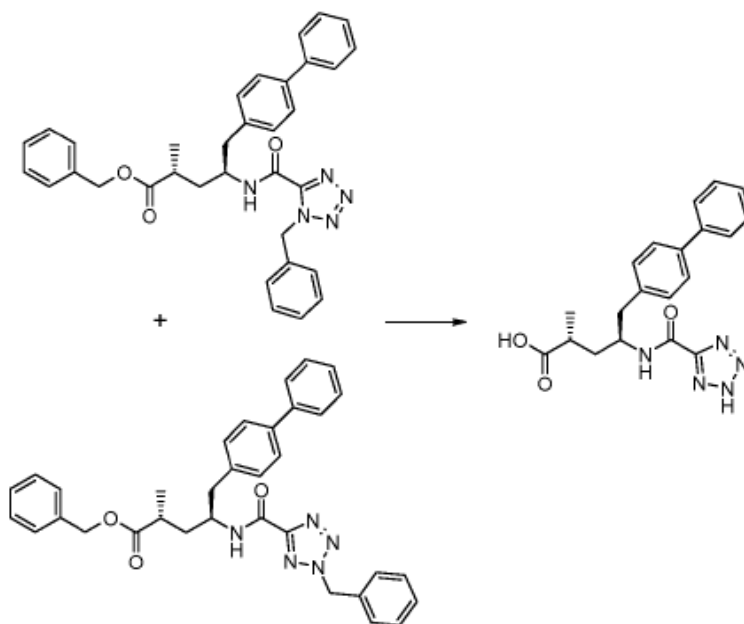


25 A una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino}-2-metil-pentanoico (32 mg, 0.065 mmol) en diclorometano (1 mL) se le adiciona DBU (24 mg, 0.164 mmol). Después de agitar durante 3 horas, se adiciona DBU adicional (24mg, 0.146mmol). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con NH₄Cl saturado acuoso. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se disuelve en MeOH y se trató con NaOH 2M acuoso. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se acidifica con HCl 1M acuoso. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por HPLC de fase reversa (0.1% de TFA-H₂O/MeCN) para proporcionar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(3-1H-tetrazol-5-il-propionilamino)-pentanoico (14 mg). Tiempo de retención HPLC 1.17 minutos (condición C); MS 408.0 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.34 (ddd, J=4.80, 10.11, 14.91 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1 H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.68 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.03 (dd, J=7.58, 7.58Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1 H), 7.20 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=9.09Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.34Hz, 1 H), 11.99 (bs, 1H).

30

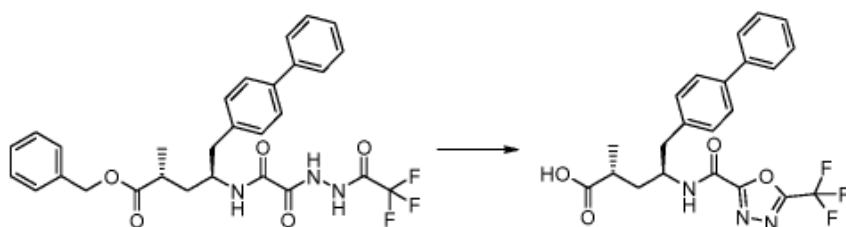
35

Ejemplo 4-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



Una mezcla de éster bencílico del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y éster bencílico del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (126 mg, 0.225 mmol) en MeOH se hidrogena con 10% de Pd/C, durante 6h. La mezcla de reacción se concentra y purifica por HPLC de fase reversa para proporcionar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.16 minutos (condición D); MS 380.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.63-1.73 (m, 1 H), 1.86-1.95 (m, 1 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=10.23Hz, 2H), 7.61-7.64 (2H, m), 9.16 (d, J=9.09Hz, 1H), 12.03, (s, 1H).

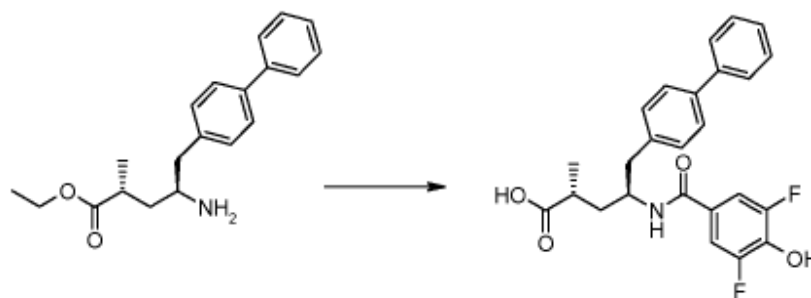
10 **Ejemplo 5-1:** Síntesis del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-pentanoico



15 A una solución de éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazino]-acetilamino)-pentanoico (177 mg, 0.319 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le adiciona reactivo Burgess (304 mg, 1.274 mmol). La reacción se lleva a cabo en un microondas a 130

20 °C, durante 30 minutos. La reacción se inactiva mediante salmuera y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentra y purifica por HPLC de fase reversa [70% a 85% de acetonitrilo-H₂O (que contiene 0.1% de TFA)] para proporcionar el éster bencílico del compuesto base. El intermedio éster bencílico obtenido se disuelve en MeOH (4 mL) y se hidrogena con 10% de Pd/C a temperatura ambiente, durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purifica por HPLC de fase reversa [45% a 70% de acetonitrilo-H₂O (que contiene 0.1 % de TFA)] para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-amino]-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.38 minutos (condición D); MS 448 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, J=13.9, 6.1 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 9.50 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.05 (br. s., 1 H).

25 **Ejemplo 6-1:** Síntesis del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico



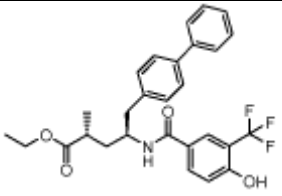
5 A una solución de sal clorhidrato del éster etílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (200 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y DMF (2 mL) a rt, se le adiciona ácido 3,5 difluoro-4-metoxi benzoico (108 mg, 0.58 mmol) seguido por una adición de TEA (0.32 mL, 2.3 mmol) y HATU (262 mg, 0.69 mmol). La mezcla se agita a rt, durante 4 horas y se inactiva con NaHCO_3 saturado y se diluye en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a presión reducida. El material obtenido se purifica por placas de cromatografía de capa fina de sílica gel preparativa (eluyente: EtOAc/heptano = 3/2) para proporcionar 265 mg de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico.

10 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico (125 mg, 0.260 mmol) en DCM (2.6 mL) se adiciona lentamente BBr_3 (2.60 mL, 2.60 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agita, durante 18 horas a rt. La reacción se inactiva con MeOH, se diluye con EtOAc, se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra a presión reducida. El material obtenido se purifica por cromatografía de capa fina de sílica gel preparativa (7% de MeOH en DCM) para proporcionar 100 mg de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico. A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico (30mg, 0.064mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se le adiciona NaOH 1M acuoso (4 mL, 4.0 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactiva con HCl 1M acuoso (4 mL, 4.0mmol). La mezcla se concentra a presión reducida y se filtra para eliminar la sal NaCl. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de capa fina de sílica gel preparativa (7% de MeOH en DCM) para proporcionar 17.1 mg de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.56 minutos (condición B); MS 440 (M+1); 1H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO- d_3) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, J=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 4.25 - 4.43 (m, 1 H) 6.49 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.49 (t, J=7.71 Hz, 2H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H).

15 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico (30mg, 0.064mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se le adiciona NaOH 1M acuoso (4 mL, 4.0 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactiva con HCl 1M acuoso (4 mL, 4.0mmol). La mezcla se concentra a presión reducida y se filtra para eliminar la sal NaCl. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de capa fina de sílica gel preparativa (7% de MeOH en DCM) para proporcionar 17.1 mg de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.56 minutos (condición B); MS 440 (M+1); 1H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO- d_3) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, J=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 4.25 - 4.43 (m, 1 H) 6.49 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.49 (t, J=7.71 Hz, 2H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H).

25 Los siguientes compuestos se preparan y aíslan después de la reacción de acoplamiento y antes de la reacción de hidrólisis descrita en el ejemplo anterior:

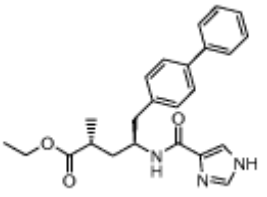
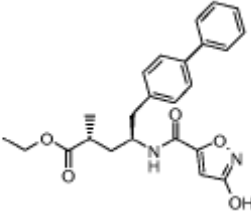
Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 7-1	<p>Éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico</p>	Ejemplo 2-12	1.55 min. (A)	450.2

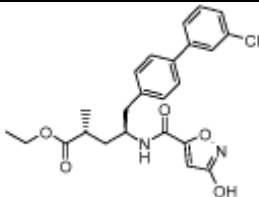
Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 8-1	 <p>Éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoilamino)-2-metil-pentanoico</p>	Ejemplo 2-15	1.66 min. (A)	500.3

5 **Ejemplo 7-1:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.66 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 2.75-2.89 (m, 2H), 4.14 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.84, 1 H).

Ejemplo 8-1: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.62 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (m, 1 H), 7.05 (d, J=8.59, 1 H), 7.29(d, J=8.21, 2H), 7.33 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.93 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.25 (d, J=8.46 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1H).

10 Los siguientes compuestos se preparan y aislan después de la reacción de acoplamiento y antes de la reacción de hidrólisis descrita en ejemplo 6-1:

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-1	 <p>éster etílico del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(1H-imidazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico</p>	Ejemplo 2-30	1.33 min. (C)	406.4
Ejemplo 10-1	 <p>éster etílico del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico</p>	Ejemplo 2-35	1.24 min. (C)	423.3

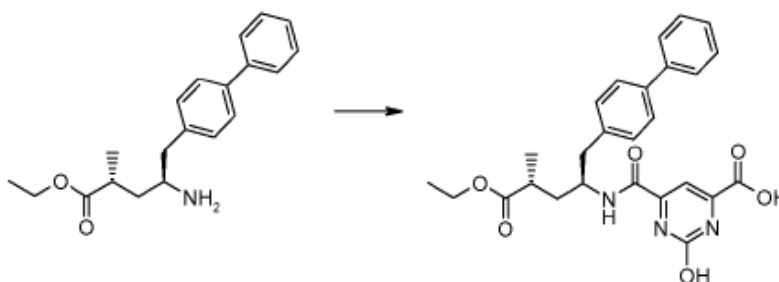
Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 11-1	 <p>éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico</p>	Ejemplo 15-1	1.33 min. (C)	457.3

5 **Ejemplo 9-1:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08-1.12 (m, 6H), 1.60 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 4.20 (m, 1 H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.99 (s, 1 H), 8.39 (d, ancho, J=8.34 Hz, 1 H), 8.73 (s, ancho, 1H).

Ejemplo 10-1: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.67 (d, J=8.59 Hz, 1H), 11.67 (s, 1H).

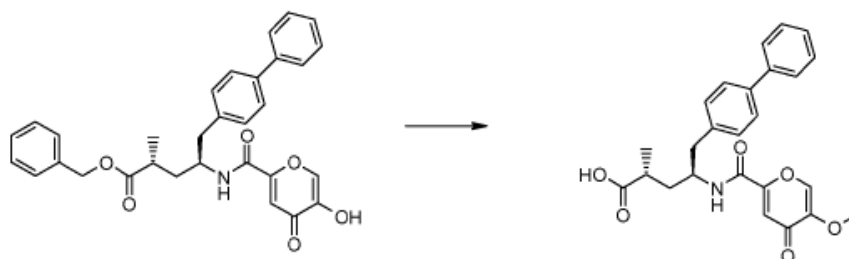
10 **Ejemplo 11-1:** 1 H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.06 Hz, 3 H) 1.11 (t, J=7.11 Hz, 3 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 3.98 (d, J=6.79 Hz, 2 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.07 Hz, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.07 Hz, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 8.68 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 11.63 - 11.73 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia A: Síntesis del ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butilcarbamoil)-2-hidroxi-pirimidina-4-carboxílico (ejemplo de referencia)



15
20
25 A una solución agitada de ácido 2-hidroxipirimidina-4,6-dicarboxílico (71 mg, 0.39 mmol) en DMF (10 mL) se le adiciona HOBt (59 mg, 0.39 mmol) y EDCI (74 mg, 0.39 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos a continuación, se adicionan éster etílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico clorhidrato (Intermedio 1) (120 mg, 0.35 mmol) y trietilamina (0.15 ml, 1.16 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente, durante cinco horas, se le adiciona agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida y residuo se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10% de MeCN/agua a 100% de MeCN (0.1% de TFA) para eluir el compuesto base. Tiempo de retención HPLC 1.32 minutos (condición C); MS 478.3 (M+H); 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1 H), 3.95-4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1 H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=9.35 Hz, 1H).

Ejemplo 12-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



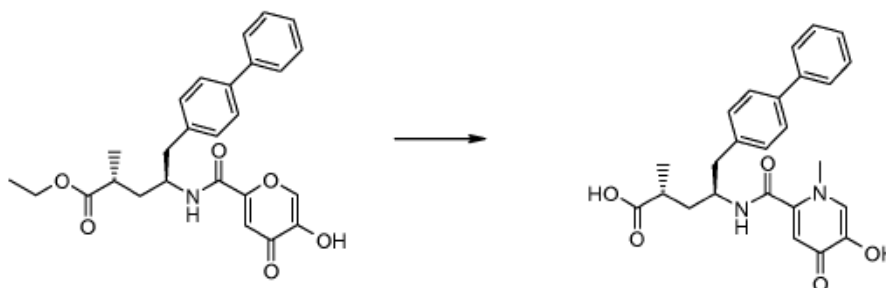
El éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico se prepara a partir del Intermedio 2 y ácido 5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico de forma análoga al de referencia A Tiempo de retención HPLC 1.32 minutos (condición C): MS 510.3 (M-1).

- 5 A continuación, a una solución del éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (54 mg, 0.106mmol) en DMF (1 mL) se le adiciona K_2CO_3 (29.2 mg, 0.211mmol) y MeI (16.5 mg, 0.116mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se le adiciona hielo/agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para proporcionar éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico que es utilizado sin otra purificación. Tiempo de retención HPLC 1.55 minutos (condición C): MS 526.3 (M+1).

- 15 A continuación, a una solución del éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico en cloruro de metileno (1 mL) se le adiciona BCl_3 (0.12 mL de una solución 1M en cloruro de metileno) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. Se adicionan unos 0.12 mL adicionales de la solución de BCl_3 y la agitación, se continúa durante 5 horas. Se adiciona 0.12 mL adicionales de la solución de BCl_3 y la agitación, se continúa durante 18 horas. La mezcla se inactiva con agua (2 gotas) y se le adiciona DMF (1 mL). La solución se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10% de MeCN/agua a 100% de MeCN (0.1% de TFA) para eluir el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 1.28 minutos (condición C): MS 436.1 (M+1)

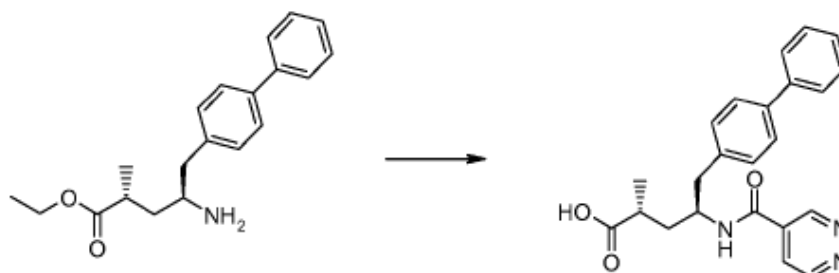
- 20 1 H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.87 - 1.30 (m, 3 H) 1.43 - 1.74 (m, 1 H) 1.74 - 1.99 (m, 1 H) 2.71 - 3.01 (m, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 - 4.42 (m, 1 H) 6.52 - 6.94 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.77 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H).

Ejemplo 13-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



- 25 A una suspensión de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (Ejemplo 7-1) (50mg) en agua (1 mL) se le adiciona metilamina (1 mL de una solución al 40% en agua) y la mezcla resultante se calienta a reflujo, durante 6 horas. La mezcla es a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10% de MeCN/agua a 100% de MeCN (0.1% de TFA) para eluir el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 1.21 minutos (condición C): MS 435.1 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.12 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.45 - 1.65 (m, 1 H) 1.82 - 1.98 (m, 1 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 2.79 - 2.97 (m, 1 H) 4.14 - 4.32 (m, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.45 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.55 - 7.68 (m, 4 H) 8.79 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H).

Ejemplo 14-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-[(piridazina-4-carbonil)-amino]-pentanoico

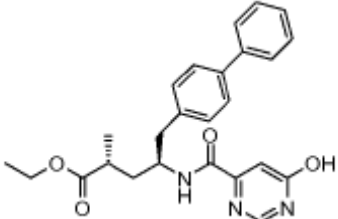
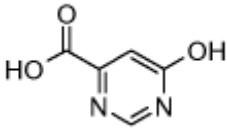
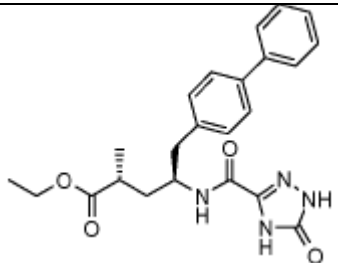
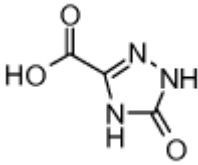
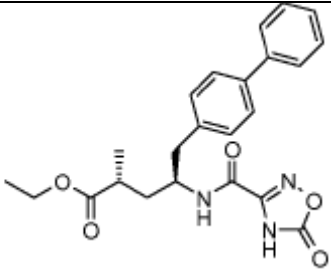
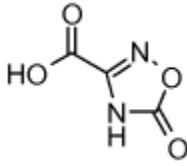
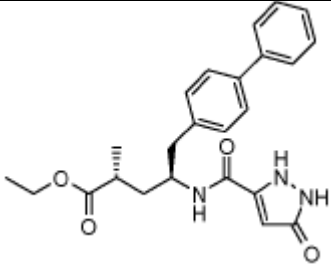
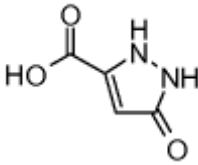


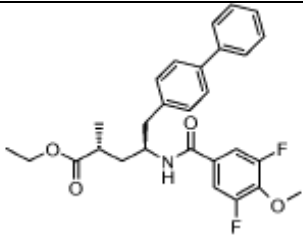
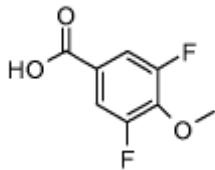
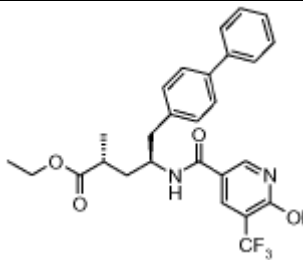
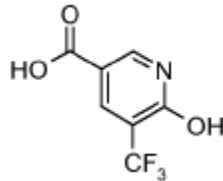
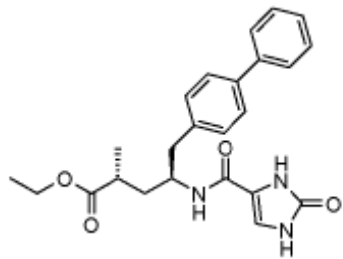
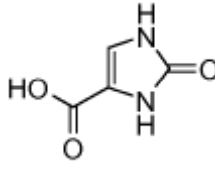
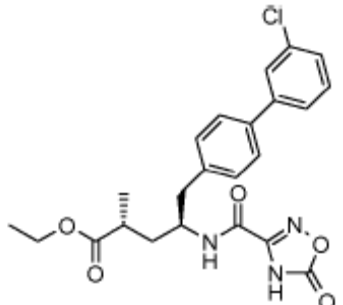
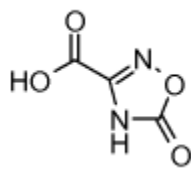
5 A una solución agitada de ácido piridazina-4-carboxílico (21 mg, 0.17 mmol) en DMF (6 mL) se le adiciona HOBt (26 mg, 0.17 mmol) y HBTU (65 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos. Se
 10 adicionan éster etílico del ácido (2R,4S)-4-amino- 5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico clorhidrato (50 mg, 0.14 mmol) y DIEA (42 mg, 0.56 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente, durante 18 horas, se le adiciona agua y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 1.19 minutos (condición C); MS 390.3 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1 H), 1.88-1.95 (m, 1 H), 2.46-2.53 (m, 1 H), 2.85-2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1 H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.91-7.93 (q, J=2.27 Hz, 1 H), 8.76-8.78 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 9.41-9.43 (m, 1 H), 9.45-9.46 (m, 1 H), 12.09 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan y aíslan después de la reacción de acoplamiento y antes de la reacción de hidrólisis descrita en el ejemplo anterior:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 14-2	 (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidroxiisonicotinamido)-2-metilpentanoato	 EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU	1.63 min. (A)	433.1
Ejemplo 14-3	 (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2,4-difluoro-3-hidroxibenzamido)-2-metilpentanoato	 EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU	1.79 min. (A)	468.2

15

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 14-4	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(6-hidroxipirimidina-4-carboxamido)-2- metilpentanoato</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	1.70 min. (A)	434.2
Ejemplo 14-5	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo- 4,5-dihidro-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)pentanoato</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	1.85 min. (B)	423.2
Ejemplo 14-6	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)pentanoato</p>	 <p>Intermedio 35</p>	1.76 min. (B)	424.3
Ejemplo 14-7	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo- 2,5-dihidro-1 H-pirazol-3- carboxamido)pentanoato</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	1.61 min. (B)	422.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 14-8	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(3,5-difluoro-4-metoxibenzamido)-2-metilpentanoato</p>		1.78 min. (B)	482.4
Ejemplo 14-9	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(6-hidroxi-5-(trifluorometil)nicotina mido)-2- metilpentanoato</p>	 <p>Intermedio 37</p>	1.75 min. (B)	501.2
Ejemplo 14-10	 <p>(2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4- carboxamido)pentanoato</p>	 <p>EDCI y HOAt utilizado en lugar de HATU</p>	1.66 min. (B)	422.3
Ejemplo 14-11	 <p>(2R,4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil- 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)pentanoato</p>	 <p>Intermedio 35</p>	1.52 min. (A)	458.3

Ejemplo 14-2: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.11 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.64 (ddd, *J*=14.2, 9.9, 4.2 Hz, 1 H) 1.93 (ddd, *J*=14.0, 9.5, 4.0 Hz, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 2.92

(dd, $J=13.7, 6.3$ Hz, 1 H) 4.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 4.22 - 4.42 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.46 (dd, $J=14.5, 7.7$ Hz, 4 H) 12.79 (br. s., 1 H)

5 **Ejemplo 14-3:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.14 - 1.30 (m, 6 H) 1.55-1.76 (m, 1 H) 1.99 - 2.17 (m, 1H) 2.55 - 2.75 (m, 1 H) 2.88 - 3.07 (m, 2 H) 4.02 - 4.22 (m, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 1 H) 6.49 - 6.69 (m, 1 H) 6.77 - 6.94 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 3 H) 7.36-7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.65 (m, 5 H) 8.88 (br. s., 1 H)

Ejemplo 14-4: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.07 - 1.22 (m, 6 H) 1.80-2.16 (m, 2 H) 2.33 - 2.55 (m, 1 H) 2.70 (dd, $J=13.4, 7.4$ Hz, 1 H) 2.80 (dd, $J=13.4, 7.4$ Hz, 1 H) 3.69 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 4.53 (m, 2 H) 5.46 - 5.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 3 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 3 H)

10 **Ejemplo 14-5:** 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.50 - 2.64 (m, 1 H) 2.75 - 2.95 (m, 2 H) 3.98-4.14 (m, 2 H) 4.20 - 4.36 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 3 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H)

15 **Ejemplo 14-6:** 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.67 (ddd, $J=14.1, 10.2, 4.3$ Hz, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.8, 9.9, 3.8$ Hz, 1 H) 2.78 (dd, $J=13.4, 7.5$ Hz, 1 H) 2.85 (dd, $J=13.4, 7.5$ Hz, 1 H) 3.23 - 3.46 (m, 1 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 9.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H)

20 **Ejemplo 14-7:** 1 H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.97 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.85 (ddd, $J=13.7, 9.7, 3.9$ Hz, 1 H) 1.99 (ddd, $J=12.4, 8.8, 3.0$ Hz, 1 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 5.95 (br s, 1 H) 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.45 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 7.55 - 7.67 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)

Ejemplo 14-8: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.12 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.54 (ddd, $J=14.3, 10.0, 4.3$ Hz, 1 H), 1.93 (ddd, $J=14.1, 9.6, 4.0$ Hz, 1 H), 2.47 - 2.64 (m, 1 H), 2.76 - 2.99 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 3 H), 4.04 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 4.24-4.44 (m, 1 H), 5.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.30 - 6.43 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m,3 H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H).

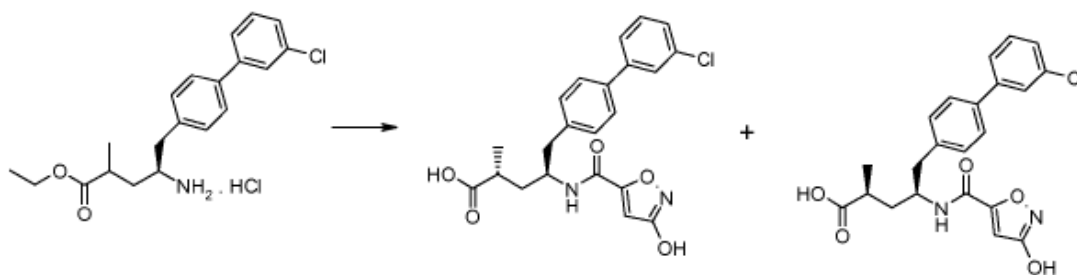
25 **Ejemplo 14-9:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.23 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.68 - 1.86 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.73 (ddd, $J=9.1, 7.2, 3.4$ Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J=13.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J=13.6, 5.6$ Hz, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 4.35 - 4.51 (m, 1 H), 6.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 4 H), 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 14-10:** 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.58 (ddd, $J=14.2, 10.6, 4.0$ Hz, 1 H), 1.97 (ddd, $J=13.9, 10.2, 3.7$ Hz, 1 H), 2.56 (ddd, $J=10.5, 7.0, 4.0$ Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 2 H), 3.96 - 4.15 (m, 2 H), 4.19 - 4.37 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 3 H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H).

35 **Ejemplo 14-11:** 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.66 (ddd, $J=14.1, 10.3, 4.4$ Hz, 1 H) 1.83 (ddd, $J=13.7, 9.9, 3.7$ Hz, 1 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.77 (dd, $J=13.7, 7.9$ Hz, 1 H) 2.85 (dd, $J=13.7, 7.9$ Hz, 1 H) 3.94 - 4.05 (m, 2 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.59-7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.83 (br. s., 1 H) 13.12 (br. s., 1 H).

Ejemplo 15-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y

40 **Ejemplo 16-1:** Síntesis del ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico

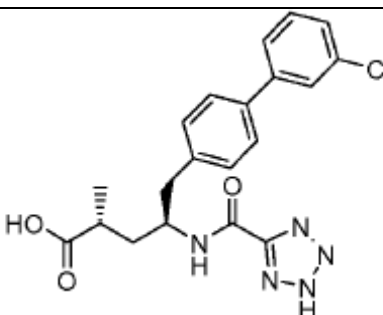


5 A una solución de ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (Intermedio 20) (74.6 mg, 0.578 mmol), HATU (264 mg, 0.694 mmol) en DMF (3 mL) se le adiciona piridina (0.14 mL, 1.735 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, durante 15 minutos. A continuación, se adiciona éster etílico del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico clorhidrato (Intermedio 31) (200 mg, 0.578 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. Cualquier material insoluble se filtra y el filtrado se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10% de MeCN/agua a 100% de MeCN (0.1% de TFA). La mezcla diastereomérica se purifica además por HPLC quiral en una columna Chirapak IA utilizando heptano/etanol (80:20) (0.1% de TFA) para eluir cada diastereómero, éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y éster etílico del ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico.

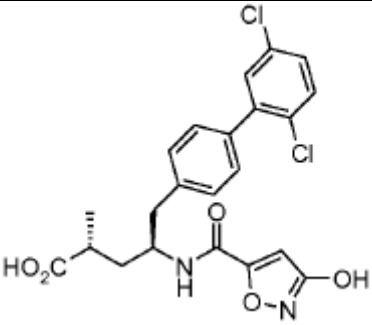
15 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (73 mg, 0.16 mmol) en etanol (4mL) se le adiciona NaOH 1 N (2mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla se acidifica con HCl 1 N y el solvente se retira a presión reducida. El residuo resultante se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10% de MeCN/agua a 100% de MeCN (0.1% de TFA) para proporcionar ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico; Tiempo de retención HPLC 1.05 minutos (condición C): MS 429.1 (M+1); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.58 (ddd, $J=13.89, 9.98, 4.42$ Hz, 1 H) 1.87 (ddd, $J=13.71, 9.66, 3.92$ Hz, 1 H) 2.41 (ddd, $J=9.54, 7.14, 4.55$ Hz, 1 H) 2.82 (dd, $J=6.69, 3.41$ Hz, 2 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

25 El segundo diastereómero, ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico se prepara a partir de la hidrólisis del éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)- amino]-2-metil-pentanoico de forma análoga al ejemplo anterior; Tiempo de retención HPLC 1.17 minutos (condición C): MS 429.3 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.55 (ddd, $J=13.64, 9.47, 3.92$ Hz, 1 H) 1.96 (ddd, $J=13.83, 10.67, 4.80$ Hz, 1 H) 2.32 (ddd, $J=9.09, 7.07, 5.05$ Hz, 1 H) 2.86 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.68 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 11.67 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan utilizando un procedimiento similar al ejemplo 15-1 con reactivos y condiciones apropiados:

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 15-2	 <p>ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(2H-tetrazol-5-carboxamido)pentanoico</p>	a partir del Ejemplo 17-1	NaOH Aq., EtOH, RT	1.26 min. (C)	414.3

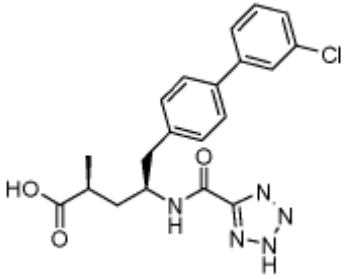
30

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 15-3	 <p>ácido (2R,4S)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2- metilpentanoico</p>	Ejemplo 40-1	NaOH Aq., EtOH, RT	1.49 min (C)	463.2

5 **Ejemplo 15-2:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.68 (ddd, $J=13.96, 10.04, 4.29$ Hz, 1 H) 1.90 (ddd, $J=13.71, 9.79, 4.04$ Hz, 1 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 (br. s., 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56-7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.59 - 12.34 (m, 1 H)

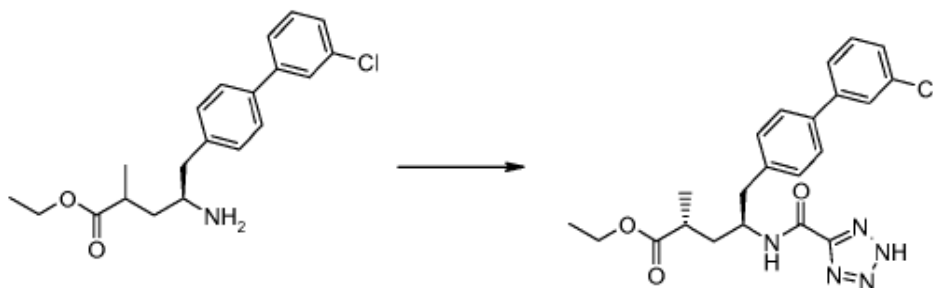
Ejemplo 15-3: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 3 H) 1.59 (ddd, $J=13.89, 9.85, 4.55$ Hz, 1 H) 1.88 (ddd, $J=13.71, 9.54, 4.04$ Hz, 1 H) 2.42 (ddd, $J=9.35, 7.07, 4.55$ Hz, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 2 H) 4.13 - 4.29 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 8.68 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H)

10 Los siguientes compuestos (2S,4S) se preparan utilizando un procedimiento similar al ejemplo 16-1 con reactivos apropiados y condiciones:

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 16-2	 <p>ácido (2S,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil- 4-(2H-tetrazol-5-carboxamido)pentanoico</p>	A partir del Intermedio 32	NaOH Aq., EtOH, RT	1.30 min. (C)	414.3

15 **Ejemplo 16-2:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.59 (ddd, $J=13.64, 9.60, 3.79$ Hz, 1 H) 1.93 - 2.15 (m, 1 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 7.32 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 9.19 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)

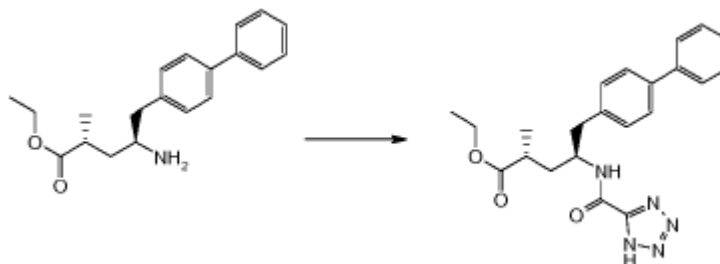
Ejemplo 17-1: Síntesis del éster etílico del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]- pentanoico



5 A una solución del ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico (Intermedio 32) (149 mg, 0.636 mmol) en DMF (2 mL) se le adiciona HATU. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 15 minutos a continuación, se adiciona éster etílico del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico clorhidrato (Intermedio 31) (200 mg, 0.578 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. Cualquier material insoluble se filtra y el filtrado se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10% de MeCN/agua a 100% de MeCN (0.1% de TFA) para proporcionar el éster etílico del ácido (S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico; Tiempo de retención HPLC 1.79 minutos (condición C): MS 562.4 (M+1).

10 A continuación, una solución de éster etílico del ácido (S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico (212 mg, 0.377 mmol) en TFA (5 mL) se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC quiral en una columna Chirapak IA utilizando heptano/etanol (80:20) (0.1% de TFA) para eluir el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 1.59 minutos (condición C): MS 442.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 3 H) 1.10 - 1.16 (m, 3 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 (ddd, J=13.89, 9.98, 3.92 Hz, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.91 - 4.05 (m, J=10.72, 7.14, 7.14, 3.66, 3.66 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 1 H) 6.85 - 6.85 (m, 0 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H).

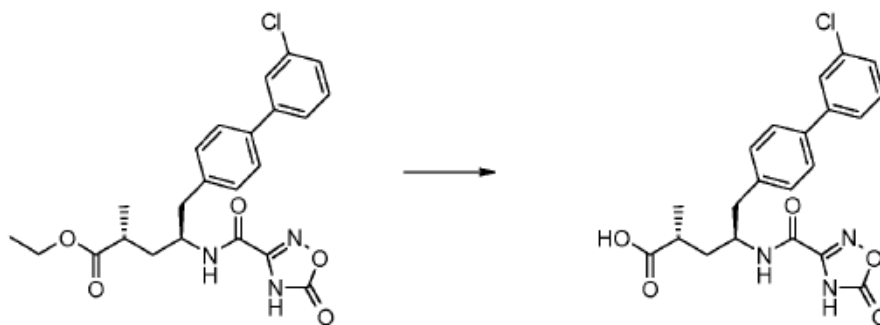
Ejemplo 18-1: Síntesis del éster etílico del ácido (2R,4S)-5-Bifenil-4-il-2-metil-4-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-pentanoico



20 Se prepara utilizando un procedimiento similar descrito en Ejemplo 17-1 con intermedios y condiciones apropiadas. Intermedio 1 y bencil-*H*-tetrazol-5-carbonil cloruro (preparado de acuerdo con J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549) se utilizan en lugar de intermedios 31 y 32. Para la reacción de acoplamiento, Et₃N y DCM se utilizan en lugar de HATU y DMF. Para la desprotección, hidrogenación con Pd sobre carbon se utiliza en lugar de TFA.

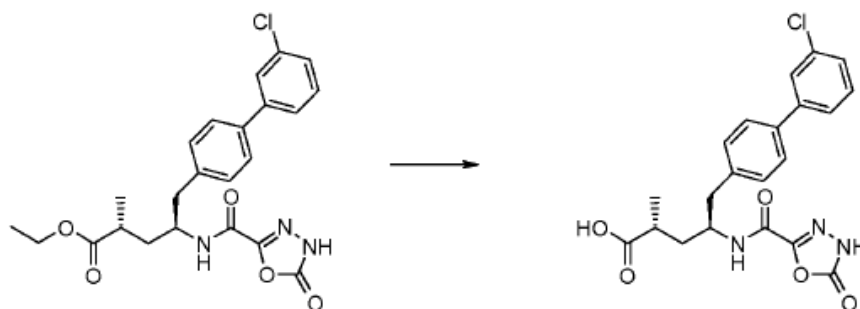
25 Tiempo de retención HPLC 1.36 minutos (condición C): MS 408 (M+1); ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.10 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.75 (ddd, 1 H, J = 4.2, 10.4, 13.9 Hz), 1.89 (ddd, 1 H, J = 4.1, 9.9, 13.9 Hz), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.82 (dd, 1 H, J = 6.1, 13.6 Hz), 2.91 (dd, 1 H, J = 8.1, 13.6 Hz), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1 H), 7.28 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.43 (dd, 2H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 7.1 Hz).

30 **Ejemplo 19-1:** Síntesis del ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)pentanoico



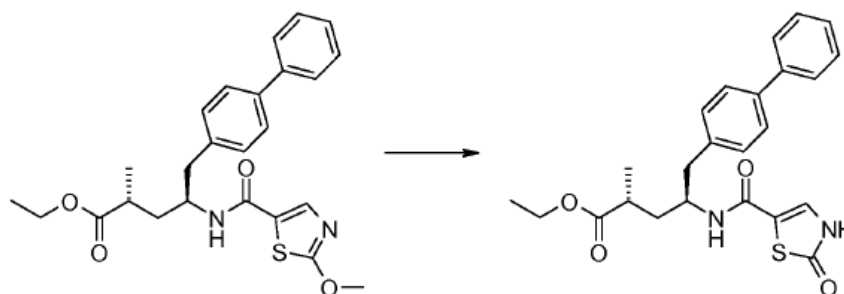
5 A una solución de (2R,4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido) pentanoato (25 mg, 0.055 mmol) en MeOH (2 mL) se le adiciona NaOH 1 N acuoso (4 mL). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 2 horas, el producto en bruto se inactiva con HCl 1N y se concentra a presión reducida para eliminar MeOH. El producto en bruto se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(0.1% de TFA)/CH₃CN), y a continuación, se liofiliza para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)pentanoico (22 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.64 minutos (condición B); MS (m+1)= 430.2; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, J=14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 - 2.05 (m, 1 H) 2.55 (ddd, J=10.2, 6.8, 3.9 Hz, 1 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 3 H) 7.58 (t, J=1.9 Hz, 1 H)

Ejemplo 20-1: Síntesis del ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)pentanoico



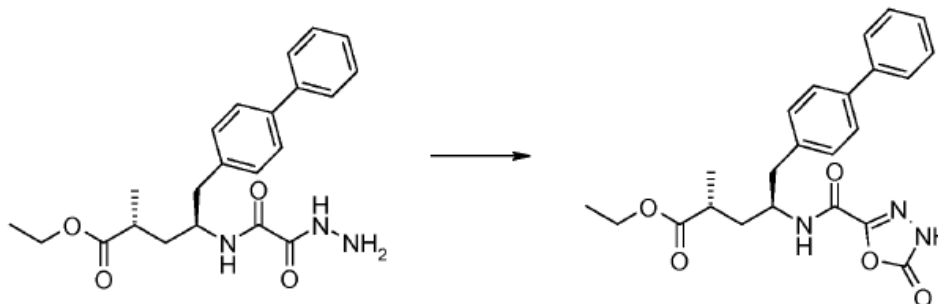
15 A una solución de (2R,4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido) pentanoato (91 mg, 0.198 mmol) en MeOH (2 mL) se le adiciona NaOH 1 N acuoso (4 mL, 4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 2 horas, el producto en bruto se inactiva con HCl 1 N y se concentra a presión reducida para eliminar MeOH y se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN), y a continuación, se liofiliza para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido) pentanoico (62 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.60 minutos (condición B); MS (m+1) = 430.1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 - 1.12 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.60 (ddd, J=13.8, 9.9, 4.3 Hz, 1 H) 1.85 (ddd, J=13.6, 9.6, 4.0 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.79 (dd, J=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 2.86 (dd, J=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 4.11 - 4.28 (m, 1 H) 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H) 12.92 (s, 1 H).

Ejemplo 21-1: Síntesis de (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido) pentanoato



A una solución de (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato, intermedio 19, (171 mg, 0.38 mmol) en dioxano (6 mL) se le adiciona HCl 4 M en dioxano (0.25 mL, 1.00 mmol). El producto en bruto se agita a temperatura ambiente, durante 5 horas. El residuo se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de MeCN/agua (0.1% de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)pentanoato (57 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.80 minutos (condición A), MS 439.3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.67 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.85 - 2.03 (m, 1 H), 2.51 - 2.69 (m, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.05 (m, 1 H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.26-4.42 (m, 1 H), 5.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 9.46 (br. s., 1 H).

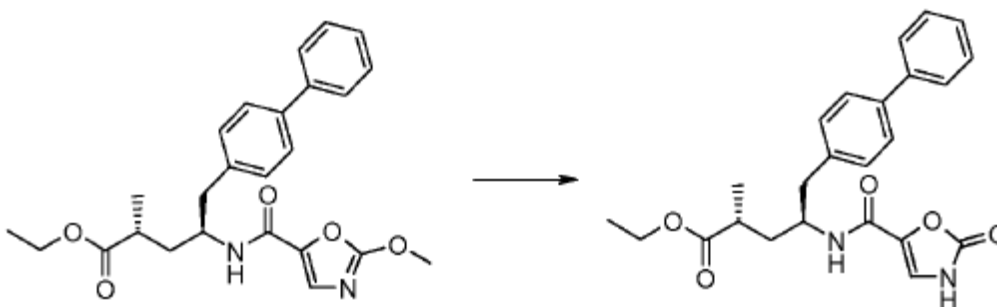
10 **Ejemplo 22-1** (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido) pentanoato



A una solución de (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato, intermedio 24, (200 mg, 0.50 mmol) en THF (10 mL) se le adiciona CDI (86 mg, 0.53 mmol). El producto en bruto se agita a temperatura ambiente, durante 4 horas. El producto en bruto se calienta a 60°C, durante 30 mins. Esta reacción se inactiva con agua y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo en bruto se purifica a través de HPLC MeCN/agua (0.1% de TFA) para proporcionar el (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido) pentanoato (69 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.79 minutos (condición A), MS 424.2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.66 (ddd, *J*=14.3, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J*=14.2, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1 H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1 H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.28-7.35 (m, 1 H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H).

15 El residuo en bruto se purifica a través de HPLC MeCN/agua (0.1% de TFA) para proporcionar el (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido) pentanoato (69 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.79 minutos (condición A), MS 424.2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.66 (ddd, *J*=14.3, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J*=14.2, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1 H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1 H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.28-7.35 (m, 1 H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H).

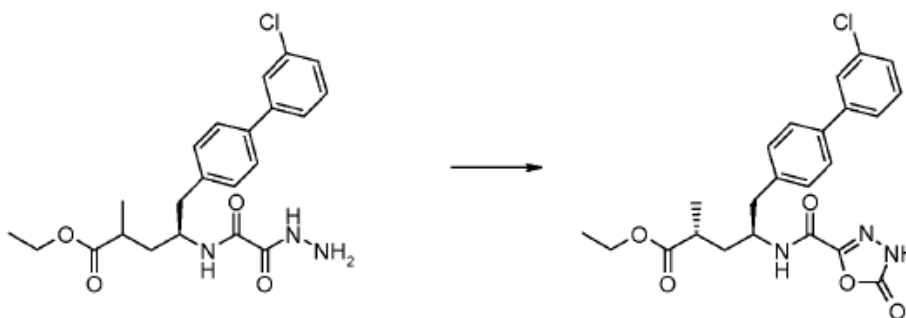
20 **Ejemplo 23-1:** Síntesis de (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido) pentanoato



A una solución de (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato, intermedio 20, (175 mg, 0.40 mmol) en dioxano (5 mL) se le adiciona una solución de HCl 4M en dioxano (501 μL, 2.01 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente, durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN), y a continuación, se liofiliza para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)pentanoato (154 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.89 minutos (condición B); MS 423.3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.61 (ddd, *J*=14.0, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.81 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.9 Hz, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 1 H) 2.73 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 3.99 (q, *J*=7.1, 2 H) 4.05-4.22 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.25 (s, 1 H)

25 **Ejemplo 24-1:** Síntesis de (2R,4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)pentanoato

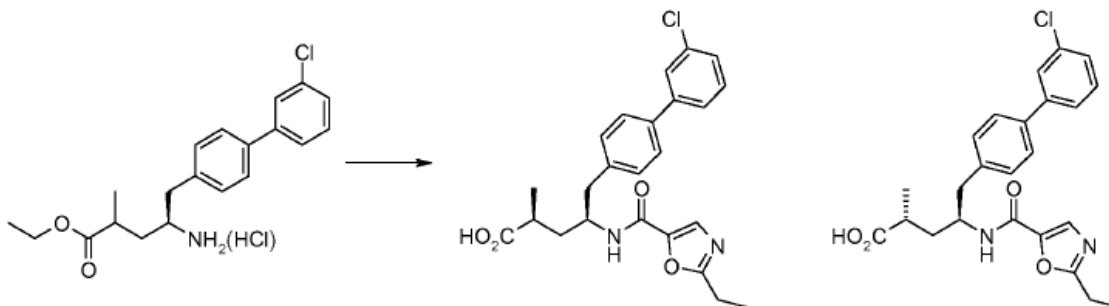
30 35



5 A una solución de (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato, intermedio 26, (542 mg, 1.25 mmol) en THF (16 mL) se le adiciona CDI (244 mg, 1.50 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactiva con H₂O y HCl 1 M y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN) y por HPLC quiral (OJ-H 21x250mm, EtOH (0.1% de TFA)/Heptano = 30/70) para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)pentanoato (333 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.74 minutos (condición A); MS 458.2 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.58 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

Ejemplo 25-1: Síntesis del ácido (2S,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico

Ejemplo 26-1: ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico



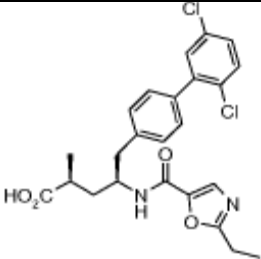
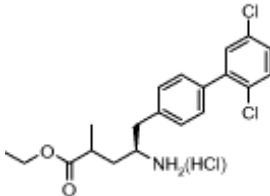
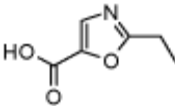
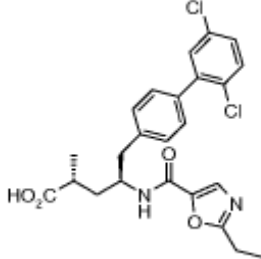
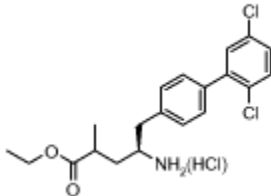
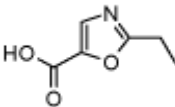
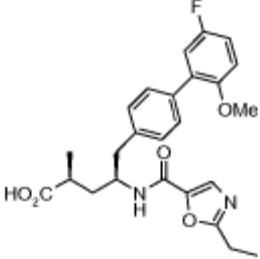
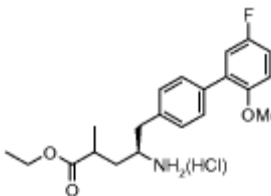
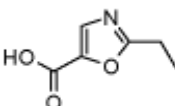
15 A una solución del ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico (95 mg, 0.68 mmol) en DMF (2 mL) y DCM (2 mL) se le adiciona (4S)-etil 4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metilpentanoato clorhidrato (215 mg, 0.56 mmol), HATU (321 mg, 0.84 mmol), y TEA (392 μL, 2.81 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactiva con H₂O y el producto en bruto se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN) para proporcionar (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato (264 mg), Tiempo de retención HPLC = 0.71 minutos (condición B); MS (m+1) = 469.3.

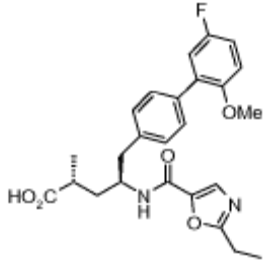
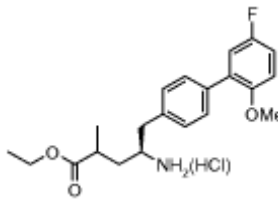
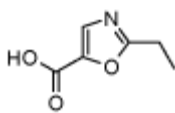
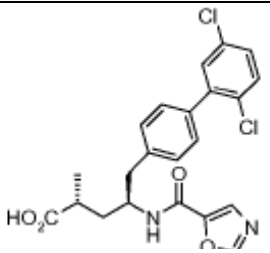
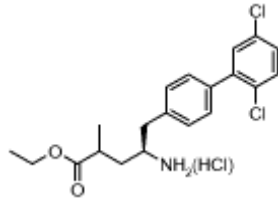
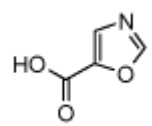
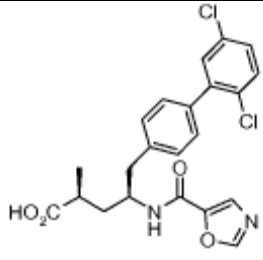
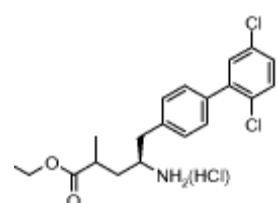
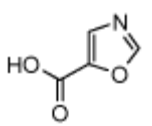
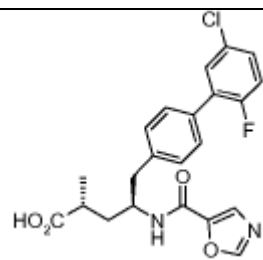
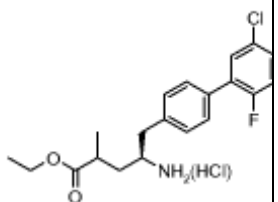
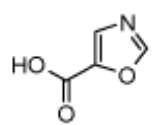
20 A continuación, a una solución de (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato (264 mg, 0.56 mmol) en MeOH (2 mL) se le adiciona NaOH 1 N acuoso (4 mL). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 2 horas, el producto en bruto se concentra a presión reducida para eliminar MeOH y se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida.

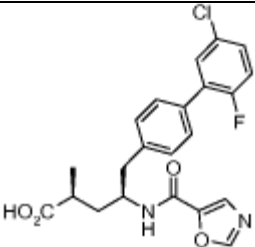
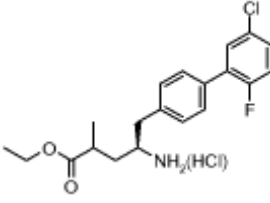
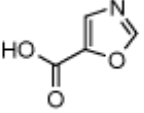
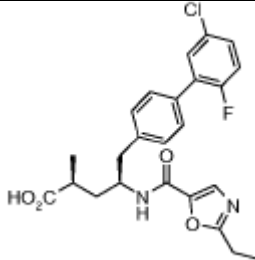
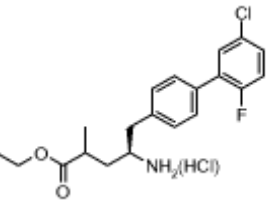
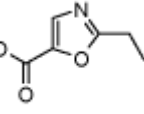
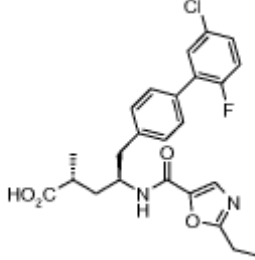
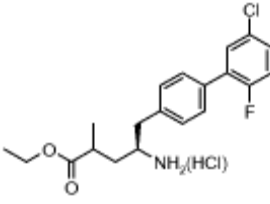
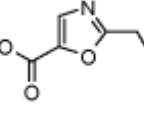
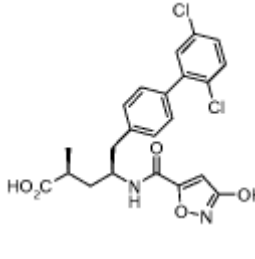
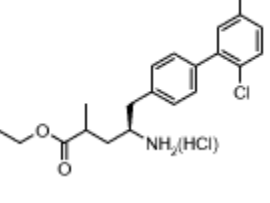
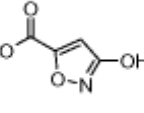
25 El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN) y a continuación, se purifica por HPLC - quiral (OJ-H, 15% EtOH (0.1% de TFA)/Heptano), y a continuación, se liofiliza para proporcionar ácido (2S,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (43 mg), Tiempo de retención HPLC = 1.63 minutos (condición B); MS (m+1) = 441.2; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.0, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, *J*=14.1, 10.8, 5.9 Hz, 1 H) 2.39 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 4.31 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 4 H) 7.57 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) y ácido (2R,4S)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (60 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.62 minutos (condición B); MS (m+1) = 441.2; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.3 Hz, 1 H) 2.01 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.63 (m, 1 H) 2.85

(q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.91 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.30 - 4.49 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 7.56 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H).

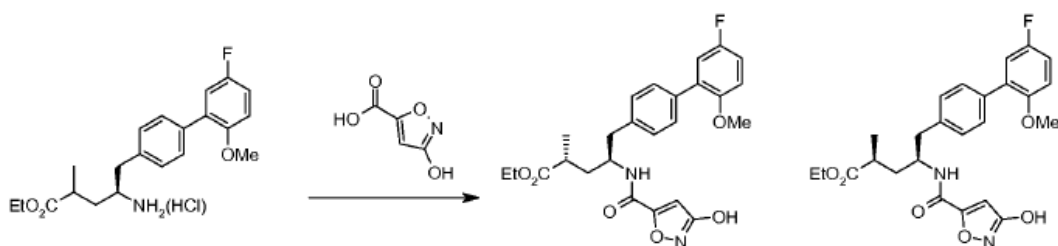
- 5 Los siguientes ejemplos se preparan utilizando un procedimiento similar descrito en los ejemplos 25-1 y ejemplos 26-1 a través de las reacciones de acoplamiento de enlace de amida de diversos intermedios de clorhidrato de amina con diversos ácidos carboxílicos con HATU. La hidrólisis de éster etílico procede bajo condiciones de NaOH acuosas en metanol a rt.

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 27-1	 <p>Ácido (2S,4S)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico</p>			1.71 min (B)	476.2
Ejemplo 28-1	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico</p>			1.69 min (B)	476.2
Ejemplo 29-1	 <p>Ácido (2S,4S)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-2-metilpentanoico</p>			1.66 min (B)	455.2

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 30-1	 <p>Ácido (2R,4S)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-2-metilpentanoico</p>			1.66 min (B)	455.2
Ejemplo 31-1	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)pentanoico</p>			1.77 min (B)	448.0
Ejemplo 32-1	 <p>Ácido (2S,4S)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)pentanoico</p>			1.76 min (B)	448.0
Ejemplo 33-1	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)pentanoico</p>			1.71 min (B)	431.1

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 34-1	 <p>Ácido (2S,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)pentanoico</p>			1.73 min (B)	431.1
Ejemplo 35-1	 <p>Ácido (2S,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico</p>			1.81 min (B)	459.1
Ejemplo 36-1	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico</p>			1.80 min (B)	459.1
Ejemplo 37-1	 <p>Ácido (2S,4S)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico</p>			1.45 min (C)	463.2

- Ejemplo 27-1:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.71 (ddd, $J=14.0$, 8.4, 3.9 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.41 - 2.56 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.92 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.37 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H).
- 5 **Ejemplo 28-1:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.57 (ddd, $J=13.9$, 9.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.89 (ddd, $J=13.9$, 9.5, 4.2 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1H) 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H) 2.87 (dd, $J=13.9$, 7.8 Hz, 1 H) 4.15-4.30 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H).
- 10 **Ejemplo 29-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 8.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, $J=14.1$, 10.8, 5.7 Hz, 1 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.86 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (dd, $J=5.8$, 2.8 Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=13.9$, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.33 - 4.49 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 3 H) 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H).
- 15 **Ejemplo 30-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.69 (ddd, $J=14.2$, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, $J=14.0$, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 1 H) 2.86 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 2.90 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H).
- Ejemplo 31-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.2$, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.04 (ddd, $J=13.9$, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.64 (m, 1 H) 2.87 - 2.93 (m, $J=13.6$, 7.8 Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.29 - 4.56 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 6 H) 7.44 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).
- 20 **Ejemplo 32-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.9 Hz, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.6$, 8.1 Hz, 1 H) 2.98 (dd, $J=13.6$, 6.1 Hz, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 6 H) 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).
- Ejemplo 33-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.03 (ddd, $J=14.0$, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.66 (m, 1 H) 2.89 (dd, $J=13.6$, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, $J=13.9$, 6.6 Hz, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 7.27-7.36 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).
- 25 **Ejemplo 34-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.71 (ddd, $J=14.0$, 8.2, 4.0 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 6.1 Hz, 1 H) 2.40 - 2.59 (m, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.4$, 8.1 Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 7.27-7.36 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).
- 30 **Ejemplo 35-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.40 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.91 (dd, $J=13.9$, 8.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.35 - 4.55 (m, 1 H) 7.16 (dd, $J=10.1$, 8.8 Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H).
- Ejemplo 36-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, $J=14.0$, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.65 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1 H) 2.95 (dd, $J=14.1$, 6.6 Hz, 1 H) 4.27 - 4.52 (m, 1 H) 7.15 (dd, $J=10.1$, 8.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 3 H) 7.42 (d, $J=9.3$ Hz, 3 H) 7.53 (s, 1 H).
- 35 **Ejemplo 37-1:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, 3 H) 1.56 (ddd, $J=13.64$, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.33 (ddd, $J=9.16$, 6.76, 5.05 Hz, 1 H) 2.88 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 4.25 (dd, $J=9.09$, 6.57 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 8.62 - 8.77 (m, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H) 11.97 - 12.31 (m, 1 H)
- 40 **Ejemplo 38-1:** Síntesis de (2R,4S)-etil 5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)- 2-metilpentanoato
- Ejemplo 39-1:** Síntesis de (2S,4S)-etil 5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)- 2-metilpentanoato



5 A una solución de ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (137 mg, 1.06 mmol) en DMF (3 mL) y DCM (3 mL) se le adiciona (4S)-etil 4-amino-5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-2-metilpentanoato clorhidrato (350 mg, 0.88 mmol), HATU (504 mg, 1.33 mmol), y TEA (616 μ L, 4.42 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactiva con H_2O , y el producto en bruto se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra a presión reducida.

10 El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1% de TFA)/ CH_3CN) y a continuación, se purifica por HPLC - quiral (OJ-H, 15% EtOH(0.1% de TFA)/Heptano), y a continuación, se liofiliza para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato (110 mg), Tiempo de retención HPLC = 1.46 minutos (condición A); MS (m+1) = 471.2; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.2, 10.7, 3.9$ Hz, 1 H) 1.98 (ddd, $J=14.0, 10.4, 3.7$ Hz, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (dd, $J=13.6, 6.8$ Hz, 1 H) 2.89 (dd, $J=13.6, 7.3$ Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.23 - 4.42 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H) 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 8.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), y (2S,4S)-etil 5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato (66 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.60 minutos (condición A); MS (m+1) = 471.2; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1, 7.5, 3.9$ Hz, 1 H) 2.05 (ddd, $J=14.0, 10.6, 6.7$ Hz, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.86 (dd, $J=13.6, 7.8$ Hz, 1 H) 2.92 (dd, $J=13.6, 6.6$ Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.97 - 4.10 (m, 2 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H).

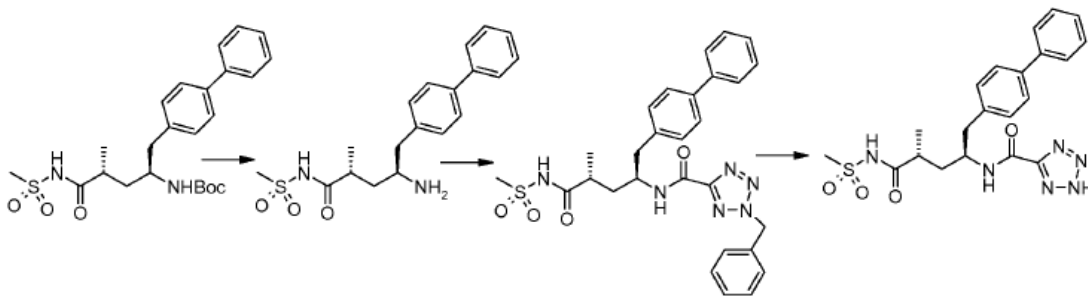
El compuesto base se prepara de forma análoga al 38-1 y Ejemplo 39-1 utilizando Intermedio 31 o 31-3.

Ejemplo #	Producto	Reactivo/Condiciones	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 40-1	 (2R, 4S)-etil 5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato	Intermedio 20 HATU	1.63 min. (C)	491.2
Ejemplo 41-1	 (2S,4S)-etil 5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato	Intermedio 20 HATU	1.66 min. (C)	491.2

20

Ejemplo 40-1: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.03 - 1.16 (m, 6H) 1.65 (ddd, $J=14.02, 10.11, 4.42$ Hz, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.77, 9.85, 3.92$ Hz, 1 H) 2.75 - 2.93 (m, 2 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.41-7.49 (m, 2 H) 7.54 - 7.63 (m, 1 H) 8.69 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 11.71 (br. s., 1 H)

5 **Ejemplo 42-1:** Síntesis de ((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2H-Tetrazol-5-carboxílico

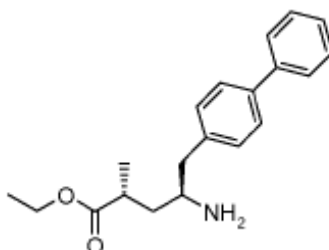


10 A una solución de tert-butil éster del ácido ((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxobutil)-carbámico (90 mg, 0.195 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se le adiciona TFA (1 ml, 12.98 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente. La mezcla se concentra para proporcionar N-((2R,4S)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoyl)-metanosulfonamida. A continuación, a este producto en bruto se le adiciona una mitad de solución de 2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil cloruro (131 mg, 0.588 mmol) en DCM a 0°C y es seguido por la mitad de TEA (0.109 mL, 0.782 mmol). Y a continuación, después de media hora, se adicionan las otras mitades de los reactivos en la reacción. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactiva mediante salmuera y se extrae con DCM. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. HPLC de fase reversa [15 a 50% ACN- H_2O (0.1% de NH_4OH) durante 10 min por la columna fenil en puente X] proporciona ((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico. Tiempo de retención HPLC = 1.50 minutos (condición C), MS (M-1) = 545.3.

20 A continuación, una solución de ((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico en MeOH/EtOAc se hidrogena bajo globo de H_2 por catalizador al 10% de Pd/C húmedo, durante 2 horas. La reacción se separa por filtración el catalizador y se concentra. HPLC de fase reversa [35 a 80% ACN- H_2O (0.1% de TFA) durante 10 min por columna C18 Sunfire] proporciona ((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2H-Tetrazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.06 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H), 1.66 (ddd, $J=13.8, 10.9, 3.5$ Hz, 1 H), 1.91 (ddd, $J=13.7, 10.7, 3.4$ Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 9.19 (br. s., 1 H), 11.54 (br. s., 1 H). Tiempo de retención HPLC = 1.24 min (método C): MS (m+1) = 457.1.

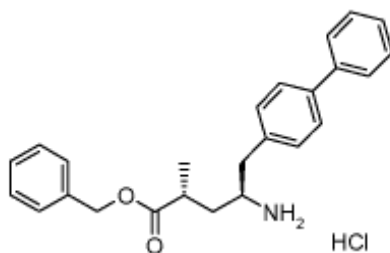
Materiales de partida o intermedios se preparan de la siguiente manera:

30 Intermedio 1: éster etílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico



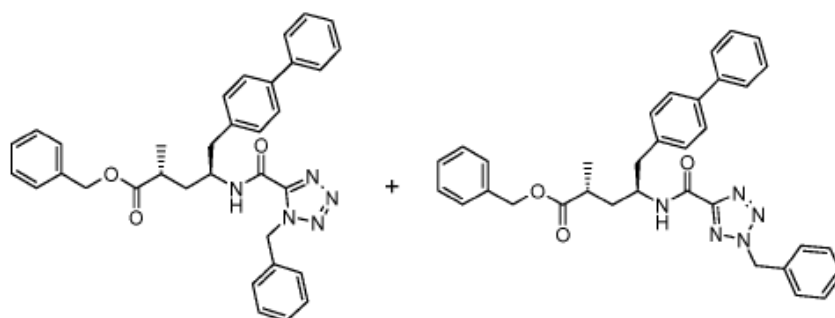
Utilizando el mismo procedimiento descrito en WO2008083967 o US005217996.

Intermedio 2: éster bencílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico clorhidrato



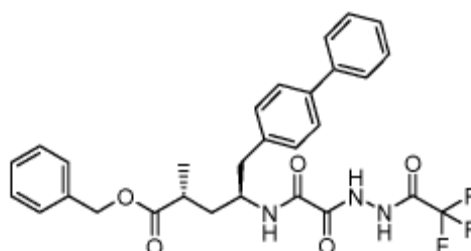
5 A una solución de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pentanoico (preparada utilizando el procedimiento descrito en WO 2008083967) (1.0 g, 2.61 mmol) y bromuro de bencilo (468 mg, 2.74 mmol) en DMF (15 mL) se le adiciona carbonato de potasio (541 mg, 3.91 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se adiciona agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida y el aceite residual se purifica por cromatografía de columna utilizando heptano/EtOAc (4:1) para proporcionar éster bencilico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pentanoico. A continuación, a una solución de éster bencilico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pentanoico en THF (5 mL) se le adiciona HCl 4M en dioxano (3 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base. MS 374.4 (M+1).

Intermedio 3: Bencil éster del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y éster bencilico del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico



15 A una solución de (2R,4S)-bencil 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metilpentanoato (92mg, 0.224mmol) y Et₃N (0.078 mL, 0.561 mmol) en DCM (2 mL) se le adicionan bencil-H-tetrazol-5-carbonil cloruro (mezcla de isómeros 1 y 2-bencilo, 60 mg, 0.269 mmol, preparado de acuerdo con J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549). Después de agitar durante 0.5 horas, se adicionan Et₃N (0.078mL, 0.561 mmol) y el ácido cloruro (60mg, 0.269mmol). Después de agitar durante 20 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de sílica gel para proporcionar una mezcla de éster bencilico del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil- 4-il-2-metil-pentanoico y éster bencilico del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2- metil-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.71 minutos (condición D); MS 560.0 (M+1); 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1 H), 2.03-2.11 (m, 1 H), 2.62-2.71 (m, 1 H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, J=9.09Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, J=7.07Hz, 2H).

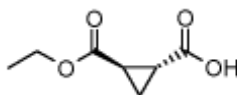
Intermedio 4: Bencil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazino]-acetilamino}- pentanoico



30

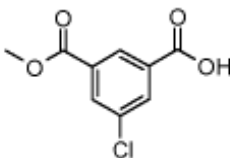
- 5 A una suspensión de sal HCl de éster bencílico del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (800 mg, 2.142 mmol) en diclorometano (30 mL) en un baño de hielo se le adiciona cloruro de etil oxalilo (0.288 mL, 2.57 mmol) y seguido por trietilamina (0.657 mL, 4.71 mmol). La mezcla se agita en un baño de hielo durante 5 minutos, y la reacción se inactiva mediante salmuera y se adiciona diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (silica gel, 20% a 40% de acetato de etilo/heptano) para proporcionar (éster bencílico del ácido 2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(etoxioxalil-amino)-2-metil-pentanoico (830 mg, 82% de rendimiento). Tiempo de retención HPLC 1.61 minutos (condición D); MS 474.0 (M+1).
- 10 A continuación, a una solución de éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(etoxioxalil-amino)-2-metil-pentanoico (645 mg, 1.362 mmol) en EtOH (25 mL) a -20°C se le adiciona una solución de hidrato de hidrazina (0.066 mL, 1.362 mmol) en EtOH (10 mL) y la mezcla se agita a -20°C a -5°C. Después de 3 horas, se adiciona más hidrato de hidrazina y la reacción se deja agitar a -20 °C a -5 °C. La mezcla de suspensión se filtra para recoger éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(hidrazinooxalil-amino)-2-metil-pentanoico (555 mg, 89% de rendimiento). Tiempo de retención HPLC 1.44 minutos (condición D); MS 460.0 (M+1).
- 15 A continuación, a una solución de éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(hidrazinooxalil-amino)-2-metil-pentanoico (200 mg, 0.435 mmol) en THF (6 mL) enfriada en baño de hielo, se le adiciona DIPEA (0.099 mL, 0.566 mmol) seguido por anhídrido trifluoroacético (0.080 mL, 0.566 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se inactiva mediante salmuera y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (silica gel, 1% a 5% de MeOH/DCM) para proporcionar éster bencílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazino]- acetilamino}-pentanoico (177 mg). Tiempo de retención HPLC 1.01 minutos (condición E); MS 554.0 (M-1).

Intermedio 5: éster monoetílico del ácido trans-1,2-ciclopropanodicarboxílico



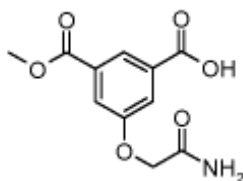
- 25 A una solución de dietil trans-1,2-ciclopropanodicarboxilato (110 mg, 0.59 mmol) en etanol (3 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (0.65 mL, 0.65 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 48 horas. A esta mezcla se le adicionan 0.65 mL de HCl 1M acuoso y el solvente se retira a presión reducida para proveer el compuesto base.

Intermedio 6: éster monometílico del ácido 5-cloroisoftálico



- 30 A una solución de éster dimetílico del ácido 5-cloroisoftálico (457 mg, 2 mmol) en metanol (10 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (1.0 mL, 0.65 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. El solvente se retira a presión reducida y se le adiciona agua al residuo. La solución se lava con acetato de etilo y la fase acuosa se acidifica con HCl 1 M acuoso. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base. MS 213.2 (M-1); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 3.91 (s, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.71 (s, 1H).

Intermedio 7: éster monometílico del ácido 5-carbamoilmetoxiisoftálico

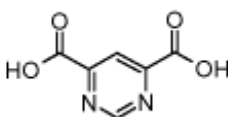


- 40 A una mezcla del éster dimetílico del ácido 5-hidroxiisoftálico (500 mg, 2.38 mmol) y cloroacetamida (245 mg, 2.62 mmol) en DMF (7 mL) se le adiciona carbonato de potasio (986 mg, 7.14 mmol) y la mezcla se agita a temperatura

ambiente, durante 2 días. Se adiciona agua a la mezcla y a continuación, esta se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La solución orgánica se concentra hasta un cuarto del volumen para proporcionar un precipitado. El sólido se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca a presión reducida para proporcionar el éster dimetílico del ácido 5-carbamoilmetoxiisoftálico. MS 268.2 (M+1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 3.96 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 5.87 (s, ancho, 1 H), 6.55 (s, ancho, 1 H), 7.79 (s, 2H), 8.37 (s, 1H).

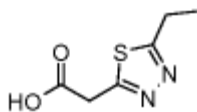
A continuación, a una solución de éster dimetílico del ácido 5-carbamoilmetoxiisoftálico (371 mg, 1.39 mmol) en MeOH (10 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (1.39 mL, 1.39 mmol) y la mezcla se agita a 50°C, durante 18 horas. El solvente se retira a presión reducida y se le adiciona agua al residuo. La solución acuosa se acidifica con HCl 1M acuoso y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida para proporcionar el éster monometílico del ácido 5-carbamoilmetoxiisoftálico. MS 254.3 (M+1); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (m 3H), 8.10 (s, 1), 13.38 (s, 1 H).

Intermedio 8: ácido pirimidina-4,6-dicarboxílico



Preparado por la oxidación con KMnO₄ de 2,6-dimetilpirimidina de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Chem. Soc. 525 (1959).

Intermedio 9: ácido (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acético

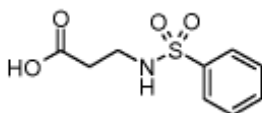


A una mezcla de éster etílico del ácido hidrazinocarbonilacético (1.0 g, 6.84 mmol) y diisopropiletilamina (1.77 g, 13.69 mmol) en THF (7 mL) se le adiciona una solución de cloruro de propionilo (633 mg, 6.84 mmol) en THF (2 mL) gota a gota y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl 1M acuoso y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se retira a presión reducida para proporcionar éster etílico del ácido 3-oxo-3-(N'-propionilhidrazino)-propiónico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.31 (q, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 8.27 (s, 1 H), 9.63 (s, 1H).

A continuación, una mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-3-(N'-propionilhidrazino)-propiónico (600 mg, 2.97 mmol) y reactivo de Lawesson (3.6 g, 8.90 mmol) en THF (30 mL) se agita a 50°C, durante 18 horas. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna utilizando un gradiente de 20-50% heptano/EtOAc para eluir el producto, éster etílico del ácido (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acético. MS 201.2 (M+1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, 2H).

A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acético (230 mg, 1.15 mmol) en etanol (5 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (2 mL, 2.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se acidifica con HCl 1M acuoso y el etanol se retira a presión reducida. La solución acuosa restante se liofiliza para proporcionar ácido (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acético.

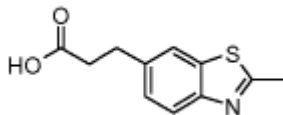
Intermedio 10: ácido 3-bencenosulfonilaminopropiónico



A una solución de bencenosulfonil cloruro (500 mg, 2.83 mmol) en piridina (10 mL) se le adiciona éster etílico del ácido 3-amino-propiónico (672 mg, 8.49 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl 1M acuoso y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna utilizando un gradiente de 10-50% heptano/EtOAc para proveer éster etílico del ácido 3-bencenosulfonilaminopropiónico. MS 258.3 (M+1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.24 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 5.22 (m, 1 H), 7.51-7.61 (m,

3H), 7.87 (d, J=7.20 Hz, 2H). A continuación, a una solución de éster etílico del ácido 3-bencenosulfonilaminopropiónico (340 mg, 1.32 mmol) en etanol (15 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (4 mL, 4.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 4 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica con HCl 1M acuoso y la solución se liofiliza para proporcionar ácido 3-bencenosulfonilaminopropiónico.

Intermedio 11: ácido 3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propiónico

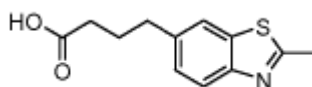


Una mezcla de 6-yodo-2-metilbenzo[d]tiazol (275 mg, 1 mmol), acrilato de metilo (103 mg, 1.2 mmol), diacetoxipaladio (22 mg, 0.1 mmol) y trietilamina (304 mg, 3 mmol) MeCN (8 mL) se calienta en un aparato de microondas a 100°C, durante 10 min. El solvente se retira baja presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano: EtOAc, 2:1) para proporcionar éster metílico del ácido (E)-3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-acrílico. MS 234.3 (M+1).

A continuación, una solución de éster metílico del ácido (E)-3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-acrílico en acetato de etilo (10 mL) se hidrogena sobre 10% de Pd/C (22 mg, 10%w) a 1 atm, durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de Celite y el solvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano:EtOAc, 2:1) para proporcionar éster metílico del ácido 3-(2-metilbenzotiazol-6-il)-propiónico. MS 236.3 (M+1).

A continuación, a una solución de éster metílico del ácido 3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propiónico (150 mg, 1.67 mmol) en EtOH (5 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. La solución se acidifica a pH 3 con HCl 1M acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa utilizando un gradiente de 10-100% de MeCN/agua (0.1% de TFA) para proporcionar el ácido 3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propiónico.

Intermedio 12: ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico

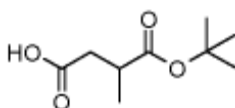


Una mezcla de 6-yodo-2-metilbenzo[d]tiazol (275 mg, 1 mmol), éster metílico del ácido but-3-enoico (100 mg, 1.2 mmol), diacetoxipaladio (22 mg, 0.1 mmol) y trietilamina (304 mg, 3 mmol) MeCN (8 mL) se calienta en un aparato de microondas a 130°C, durante 30 minutos. El solvente se retira baja presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano:EtOAc, 2:1) para proporcionar éster metílico del ácido (E)-4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-but-3-enoico. MS 248.3 (M+1).

A continuación, una solución de éster metílico del ácido (E)-4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-but-3-enoico en THF (10 mL) se hidrogena sobre 10% de Pd/C (22 mg, 10% húmedo) at 1 atm, durante 48 horas. El catalizador se filtra a través de Celite y el solvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano:EtOAc, 2:1) para proporcionar éster metílico del ácido 4-(2-metilbenzotiazol-6-il)-butírico. MS 250.4 (M+1).

A continuación, a una solución de éster metílico del ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico en EtOH (4 mL) se le adiciona NaOH 1 M acuoso (4 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. La solución se acidifica a pH 2 con HCl 1M acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico. MS 236.3 (M+1).

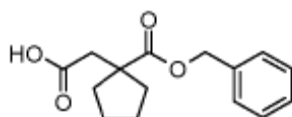
Intermedio 13: 1-tert-butil éster del ácido 2-metil-succínico



Mono-tert-butil éster del ácido succínico se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 59, 4862 (1994). A una solución agitada de LDA (6.3 mmol, 2M en hexano) en THF (5 mL) a -78°C se le adiciona una

5 solución de mono-*tert*-butil éster del ácido succínico (523 mg, 3 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se calienta a -20°C lentamente y se agitan a -20°C , durante 30 minutos. La solución se volvió a enfriar a -78°C y se adiciona gota a gota Mel (511 mg, 3.6 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agitó, durante 18 horas. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar 1-*tert*-butil éster del ácido 2-metil-succínico.

Intermedio 14: Bencil éster del ácido 1-carboximetil-ciclopentanocarboxílico



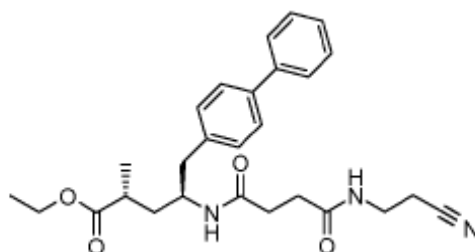
10 A una solución agitada de ácido ciclopentanocarboxílico (1.14g, 10 mmol) en DMF (15 mL) se le adiciona K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) y bromuro de bencilo (1.71 g, 10 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano: EtOAc, 10:1) para proporcionar éster bencilico del ácido ciclopentanocarboxílico.

15 A continuación, a una solución agitada de LDA (4 mmol, 2M en Hexano) en THF (8 mL) a -78°C se le adiciona una solución de éster bencilico del ácido ciclopentanocarboxílico (817 mg, 4 mmol) en THF (3 mL) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agita a -78°C , durante 5 horas a continuación, bromuro de alilo (726 mg, 6 mmol) se le adiciona gota a gota. La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 4 horas a continuación, la mezcla de reacción se inactiva con NaHCO_3 saturado. Se adiciona sulfato de magnesio (2 g) y se agita hasta que todo el MgSO_4 se disuelve. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (hep:EtOAc, 10:1) para proporcionar éster bencilico del ácido 1-alil-ciclopentanocarboxílico.

25 A continuación, el ozono se burbujea a través de una solución de 1-alil-ciclopentanocarboxílico éster bencilico del ácido en cloruro de metileno (15 mL) for 30 min a continuación, PS-trifenolfosfina (300 mg) se le adiciona y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 5 horas. La resina se filtra y solvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano:EtOAc, 10:1) para proporcionar 1-(2-oxo-etil)-ciclopentanocarboxílico éster bencilico del ácido MS 247.3 (M+1).

30 A continuación, a una solución de éster bencilico del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopentanocarboxílico (200 mg, 0.81 mmol) en THF (5 mL) se le adiciona óxido de plata (II) (201 mg, 1.62 mmol) y NaOH 1 M acuoso (0.81 mL de 1.0 N, 0.81 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla se acidifica a pH 3 con HCl 1M acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar éster bencilico del ácido 1-carboximetil-ciclopentanocarboxílico MS 263.3 (M+1).

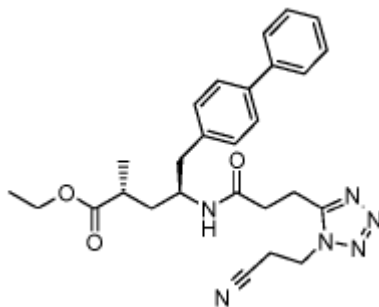
35 Intermedio 15: éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-ciano-etilcarbamoil)-propionilamino]-2-metil-pentanoico



40 A una solución del éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (preparada utilizando el procedimiento descrito en US005217996) (200 mg, 0.486 mmol) en DMF (3 mL) se le adicionan EDC-HCl (112 mg, 0.583 mmol) y HOAt (79 mg, 0.583 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se adiciona 3-aminopropionitrilo (41 mg, 0.583 mmol) y trietilamina (0.081 mL, 0.583 mmol) y se agitan durante la noche. Se adicionan EDC-HCl (66 mg, 0.292 mmol), HOAt (40 mg, 0.292 mmol), aminopropionitrilo (21 mg, 0.292mmol), y trietilamina (0.081 mL, 0.583 mmol) adicionales. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se calienta a 50°C y se agitó, durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con H_2O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por

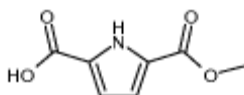
cromatografía de sílica gel para proporcionar el éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-cianoetilcarbamoil)-propionilamino]-2-metil pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.37 minutos (condición B); MS 464 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=7.33Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.51 (ddd, J=4.29, 0.85, 14.14Hz, 1 H), 1.95 (ddd, J=4.29, 9.60, 13.89Hz, 1 H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.58 (t, J=6.57Hz, 2H), 2.83 (d, J=6.57Hz, 2H), 3.45 (ddd, J=2.53, 8.00, 12.0Hz, 2H), 4.14 (ddd, J=2.53, 8.00, 14.01 Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1 H), 5.64 (d, J=9.09Hz, 1 H), 6.60-6.67 (m, 1 H), 7.24 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1 H), 7.43 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermedio 16: éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-{3-[1-(2-ciano-etil)-1 H-tetrazol-5-il]-propionilamino}-2-metilpentanoico



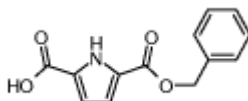
A una solución de éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-ciano-etilcarbamoil)-propionilamino]-2-metil pentanoico (150 mg, 0.324 mmol) en THF (2 mL) se le adiciona trifetilfosfina (85 mg, 0.324 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, diisopropil azodicarboxilato (0.063 mL, 0.324 mmol) y trimetilsilil azida (0.043 mL, 0.324 mmol) se adicionan. La mezcla se agita, durante 8 horas y se adiciona más trifetilfosfina, diisopropil azodicarboxilato, y trimetilsilil azida (cada 0.324 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentra y purifica por cromatografía de sílica gel para proporcionar éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino}-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención HPLC 1.42 minutos (condición B); MS 489 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.47 (ddd, J=4.29, 10.10, 14.39Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 1 H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.00 (t, J=6.82Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.69 (d, J=9.09Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1 H), 7.44 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermedio 17: éster monometílico del ácido 1H-pirrol-2,5-dicarboxílico



Preparado a partir del metil 2-pirrolcarboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito en Eur. J. Org. Chem. 2397 (1999).

Intermedio 18: monobencil éster de ácido 1H-Pirrol-2,5-dicarboxílico



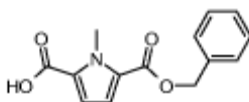
A una solución agitada de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (1.11 g, 10 mmol) en DMF (15 mL) se le adiciona carbonato de potasio (2.07 g, 15 mmol) y (bromometil)benceno (1.80 g, 10.50 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente, durante 18 horas, se le adiciona agua y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo =5:1) para proporcionar ácido bencil éster 1 H-pirrol-2-carboxílico.

A continuación, a una solución agitada de éster bencilico del ácido 1 H-pirrol-2-carboxílico (2.0 g, 9.94 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) a 5°C secuencialmente se adiciona DMF (1.12 g, 15.31 mmol) y fosforil tricloruro (2.35 g, 15.31 mmol). Después de la adición, la mezcla se calienta a 50°C y se agitó, durante una hora. Se adiciona agua y la

mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo =3:1) para proporcionar éster bencilico del ácido 5-formil-1H-pirrol-2-carboxílico; Tiempo de retención HPLC 1.64 minutos (condición C): MS 230.3 (M+1).

- 5 A continuación, a una solución agitada de éster bencilico del ácido 5-formil-1 H-pirrol-2-carboxílico (1.10 g, 4.80 mmol) en acetona (100mL) se le adiciona una solución de permanganato de potasio (1.52 g, 9.60 mmol) en 150 mL de acetona/agua (1:1) gota a gota y la mezcla se agita, durante tres horas. La mezcla se vierte en una solución de 200 mL de NaHSO₃ al 10% en HCl 1 N y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera a continuación, se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 0.88 minutos (condición C): MS 244.3 (M-1).

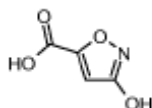
Intermedio 19: Ácido monobencil éster 1-metil-1H-pirrol-2,5-dicarboxílico



- 15 A una solución agitada de éster bencilico del ácido 5-formil-1 H-pirrol-2-carboxílico (a partir de la preparación del Intermedio 18) (400 mg, 1.75 mmol) en DMF (10 mL) se le adiciona carbonato de cesio (853 mg, 2.62 mmol) y Mel (297 mg, 2.09 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas a continuación, se le adiciona agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar bencil 5-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato; Tiempo de retención HPLC 1.26 minutos (condición C): MS 244.3 (M+1).

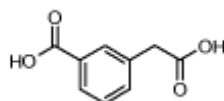
- 20 A continuación, a una solución agitada de bencil 5-formil-1-metil-1 H-pirrol-2-carboxilato (400 mg, 1.64 mmol) en acetona (25 mL) se le adiciona una solución de permanganato de potasio (520 mg, 3.29 mmol) en 40 mL de acetona/agua (1:1) gota a gota y la mezcla se agita, durante 3 horas. La mezcla se vierte en una solución de 60 mL de NaHSO₃ al 10% en HCl 1 N y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base. Tiempo de retención HPLC 1.10 minutos (condición C); MS 260.3 (M+H).

Intermedio 20: ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



- 30 A una solución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 mg, 2.0 mmol) en metanol (7 mL) se le adiciona NaOH 1 N (4.0 mL, 4.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. El solvente se retira a presión reducida y se adicionan 4.0 mL de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para proporcionar el producto que es utilizado como tal en las reacciones posteriores.

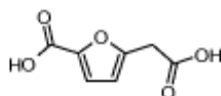
Intermedio 21: ácido 3-carboximetilbenzoico



- 35 A una solución de ácido 3-bromometilbenzoico (2.29 g, 10 mmol) en metanol (30 mL) se le adiciona cianuro de sodio (0.49 g, 10 mmol) y la mezcla se agita a 70°C, durante 2 horas. El solvente se retira a presión reducida y se le adiciona agua al residuo. La mezcla se extrae con éter y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se retira a presión reducida y el residuo purifica por cromatografía de columna utilizando CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar ácido 3-cianometilbenzoico.

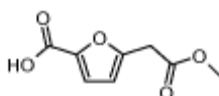
- 40 A continuación, a mezcla del ácido 3-cianometilbenzoico (950 mg, 5.42 mmol) en agua (2.5 mL) y ácido sulfúrico (2.5 mL, d 1.84) se calienta a 115°C, durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida para proporcionar ácido 3-carboximetilbenzoico.

Intermedio 22: ácido 5-carboximetil-furan-2-carboxílico



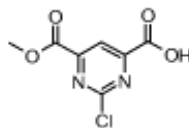
5 A una solución de éster metílico del ácido 5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carboxílico (250 mg, 1.26 mmol) en metanol (5 mL) se le adiciona NaOH 1 N (2.78 mL, 2.78 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. El solvente se retira a presión reducida y se adicionan 2.78 mL de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para proporcionar el producto que es utilizado como tal en las reacciones posteriores.

Intermedio 23: Ácido 5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carboxílico



10 A una solución de Intermedio 22 (220 mg, 1.29 mmol) en metanol (8 mL) se le adiciona resina Amberlyst-15 (50 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La resina se filtra y el solvente se retira a presión reducida para proporcionar el producto que es utilizado como tal en las reacciones posteriores. 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 10.17 (s, ancho, 1H).

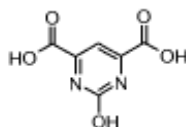
Intermedio 24: éster monometílico del ácido 2-cloro-pirimidina-4,6-dicarboxílico



15 A una solución agitada de metil 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato (3.73 g, 20 mmol.) en dioxano (20 mL) se le adiciona dióxido de selenio (3.55 g, 32 mmol) y la mezcla se calienta a 10 5°C, durante 12 horas. La suspensión se filtra a través de Celite y se lava bien con dioxano. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar 2-cloro-pirimidina-4,6-dicarboxílico éster monometílico del ácido; Tiempo de retención HPLC 0.65 minutos (condición C); MS 217.2 (M+1).

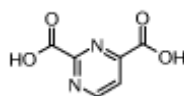
20

Intermedio 25: ácido 2-hidroxi-pirimidina-4,6-dicarboxílico



25 A continuación, a una solución agitada de éster monometílico del ácido 2-cloro-pirimidina-4,6-dicarboxílico (120 mg, 0.55 mmol) en THF (3 mL) se le adiciona NaOH 1 N (1.10 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. La solución se acidifica con cuidadosamente con HCl 1 N y el solvente se retira a presión reducida para proporcionar ácido 2-hidroxipirimidina-4,6-dicarboxílico. Este se utiliza como tal en las reacciones posteriores.

Intermedio 26: ácido pirimidina-2,4-dicarboxílico



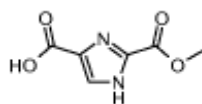
30 A una solución agitada de trietil 1,3,5-triazina-2,4,6-tricarboxilato (J. Org. Chem. 59, 4950, 1994) (2.02 g, 6.80 mmol.) en DMF (15 mL) se le adiciona cloruro de 1-aminoetaniminio (1.29 g, 13.60 mmol). Después de la adición, la mezcla se calienta a 100°C, durante 18 horas a continuación, la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo

=3:1) para proporcionar dietil 6-aminopirimidina-2,4-dicarboxilato; Tiempo de retención HPLC 0.89 minutos (condición C); MS 240.3 (M+1).

5 A continuación, a una solución agitada de tert-butil nitrito (268 mg, 2.34 mmol.) en DMF (5 mL) a 60°C se le adiciona una solución de dietil 6-aminopirimidina-2,4-dicarboxilato (280 mg, 1.17 mmol) en DMF (0.5 mL) gota a gota y la mezcla se calienta a 60°C, durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en HCl 1 N (10 mL). La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación, se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo =4:1) para proporcionar dietil pirimidina-2,4-dicarboxilato.

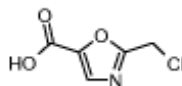
10 A continuación, a una solución agitada de dietil pirimidina-2,4-dicarboxilato (130 mg, 0.58 mmol) en MeOH (3 mL) se le adiciona NaOH 1 N (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 3 horas. La solución se acidifica con cuidadosamente con HCl 1 N y el solvente se retira a presión reducida para proporcionar pirimidina-2,4-dicarboxílico ácido. Este se utiliza como tal en las reacciones posteriores.

Intermedio 27: 2-éster metílico del ácido 1H-imidazol-2,4-dicarboxílico



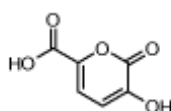
15 Este intermedio se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de la patente WO2005/040345.

Intermedio 28: ácido 2-clorometil-oxazol-5-carboxílico



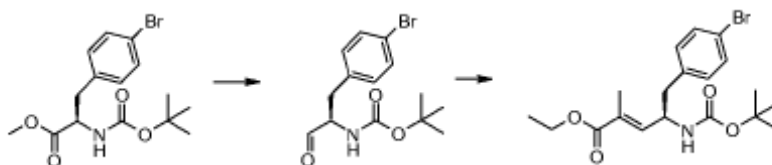
20 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-clorometil-oxazol-5-carboxílico (J. Chromatography B, 674, 167, 1995) (190 mg, 1 mmol) y NaOH 1 N (2 mL, 2 mmol) se agita a temperatura ambiente, durante 3 horas, a continuación, se adiciona HCl 1 N (2 mL, 2 mmol) y el solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base que es utilizado como tal en las reacciones posteriores.

Intermedio 29: ácido 5-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-carboxílico



25 Este intermedio se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Nippon Kagaku Zasshi, 82, 932 (1961).

Intermedio 30: éster etílico del ácido (E)-(R)-5-(4-bromo-fenil)-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pent-2-enoico

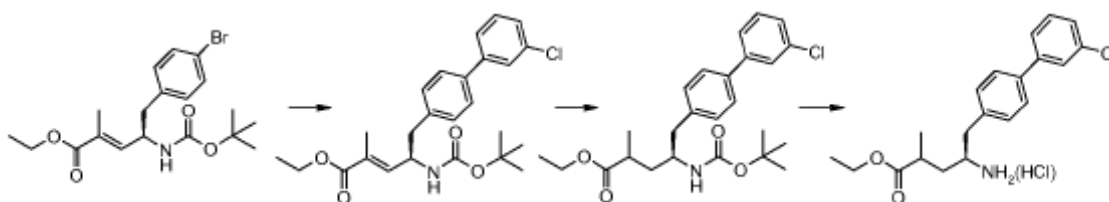


30 A una solución de ácido (R)-3-(4-Bromo-fenil)-2-tert-butoxicarboniloamino-propiónico (1.0 g, 2.91 mmol) en DMF (5 mL) se le adiciona Cs₂CO₃ (1.041 g, 3.2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 30 minutos. A continuación, se adiciona yodometano (1.031 g, 7.26 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente aproximadamente 72 horas. El pH se ajusta a 5-6 adicionando HCl 1 N, a continuación, la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar éster metílico del ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-tert-butoxicarboniloamino-propiónico. Tiempo de retención HPLC 1.49 minutos (condición C); MS 358.3 (M-1).

5 A continuación, a una solución de éster metílico del ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-tert-butoxicarboniloamino-propiónico (1.0 g, 2.79 mmol) en DCM (20 mL) se le adiciona lentamente DIBAL-H (4.85 mL, 1.0M en DCM) utilizando una bomba de jeringa a -78°C. Después de que la adición se completó la reacción se inactiva mediante la adición de EtOAc y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona ácido tartárico sódico

10 potásico saturado y la mezcla es y se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar tert-butil éster del ácido [(R)-1-(4-bromo-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 31: éster etílico del ácido (S)-4-Amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico clorhidrato



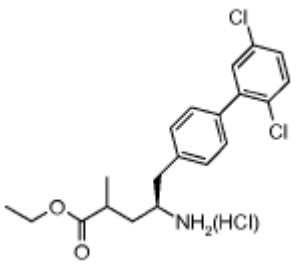
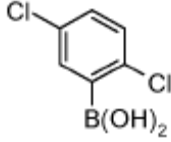
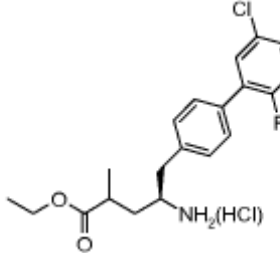
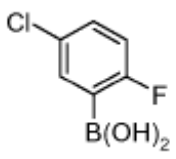
15 A una mezcla de éster etílico del ácido (R)-5-(4-bromo-fenil)-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pent-2-enoico (Intermedio 30) (2.6 g, 6.31 mmol), ácido 3-clorofenil borónico (1.085 g, 6.94 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.257 g, 0.315 mmol) en DMF (30 mL) se burbujea nitrógeno durante 10 minutos, a continuación, se adiciona Na₂CO₃ (6.3mL de una solución acuosa 2N). La mezcla resultante se calienta a 100°C, durante 2 horas, a continuación, se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona una mezcla de hielo y agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para proporcionar éster etílico del ácido (E)-(R)-4-tert-butoxicarboniloamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico.

25 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (E)-(R)-4-tert-butoxicarboniloamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico (2.5 g, 5.63 mmol) en etanol (20 mL) se le adiciona Pt/C (250mg) y la mezcla se agita durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (globo H₂). El catalizador se filtra a través de una almohadilla de Celite y, el filtrado se concentra para proporcionar éster etílico del ácido (S)-4-tert-butoxicarboniloamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico.

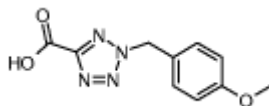
30 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido (S)-4-tert-butoxicarboniloamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (2.47 g, 5.54 mmol) en DCM (15 mL) se le adiciona 5 mL de HCl (4N en dioxano) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. El solvente se retira a presión reducida para proveer el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 1.48 minutos (condición C): MS 346.2 (M+1).

Los siguientes intermedios se sintetizan de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente utilizando una reacción suzuki de éster etílico del ácido (E)-(R)-5-(4-bromo-fenil)-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pent-2-enoico con los ácidos borónicos relevantes, reacción de hidrogenación, y desprotección mediada por HCl del grupo Boc para proporcionar la sal clorhidrato de amina correspondiente.

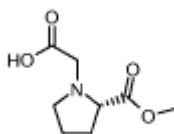
Intermedio #	Producto	Ácido borónico	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Intermedio 31-2	<p>(4S)-etil 4-amino-5-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-2-metilpentanoato clorhidrato</p>	<p>B(OH)₂</p>	1.50 min. (A)	360.3

Intermedio #	Producto	Ácido borónico	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Intermedio 31-3	 <p>(4S)-etil 4-amino-5-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-yl)-2-metilpentanoato clorhidrato</p>		1.62 min. (A)	380.2
Intermedio 31-4	 <p>(4S)-etil 4-amino-5-(2',5'-diclorobifenil-4-yl)-2-metilpentanoato clorhidrato</p>		0.91 min (B)	364.2

Intermedio 32: ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico



- 5 A una solución de éster etílico del ácido sodio tetrazol-5-carboxílico (2 g, 12.19 mmol) en DMF (8 mL) se le adiciona 4-metoxibromuro de bencilo (3.68 g, 18.28 mmol) seguido por la adición de trietilamina (5.10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, se adiciona hielo/agua. La mezcla se extrae con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna para proveer el éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico; Tiempo de retención HPLC 1.37 minutos (condición C): MS 263.2 (M+1).
- 10 A continuación, a una solución de éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico (1.5 g, 5.72 mmol) en etanol (10 mL) se le adiciona NaOH 1N (10 mL, 10 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. El solvente se retira a presión reducida y la mezcla se acidifica con HCl 1 N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄. El solvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 0.73 minutos (condición C): MS 233.2 (M - 1).
- 15 Intermedio 33: éster metílico del ácido (S)-1-carboximetil-pirrolidina-2-carboxílico



A una solución de éster bencilico cloroacético (1.8 g, 9.75 mmol) en DCM (50mL) se le adiciona éster metílico del ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico clorhidrato (1.51 g, 11.70 mmol), diisopropiletilamina (4.09 mL, 23.40 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (3.60 g, 9.75 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la

noche. El solvente se retira a presión reducida y el residuo purifica por cromatografía de columna utilizando un gradiente de 2-45% de EtOAc/heptanos para proporcionar éster metílico del ácido (S)-1-benciloxicarbonilmetil-pirrolidina-2-carboxílico; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO *d*) δ ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1 H), 2.78-2.84 (m, 1 H), 3.15-3.20 (m, 1 H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

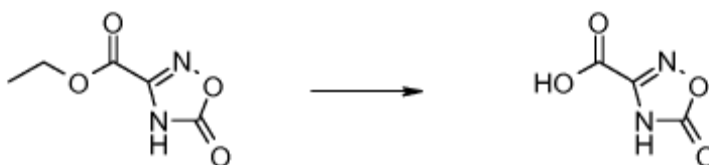
- 5 A continuación, a la solución de éster metílico del ácido (S)-1-benciloxicarbonilmetil-pirrolidina-2-carboxílico (2.50 g, 9.01 mmol) en metanol (30 mL)/acetato de etilo (30 mL) se le adiciona Pd/C (300 mg) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (globo H₂) durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evapora a presión reducida para proporcionar el compuesto base; Tiempo de retención HPLC 0.94 minutos (condición C); MS 188.4 (M+1).

- 10 Intermedio 34: etil 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato



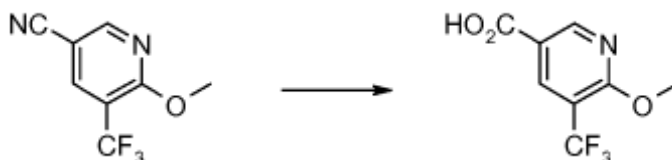
- 15 A una solución de etil 2-(hidroxiamino)-2-iminoacetato (2 g, 15.14 mmol) en dioxano (15.00 mL) se le adiciona CDI (2.7 g, 16.65 mmol) y DBU (2.5 ml, 16.65 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar, durante 1 hora a 80°C, la reacción se inactiva con HCl 1 N, y el producto en bruto se diluye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

Intermedio 35: ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico



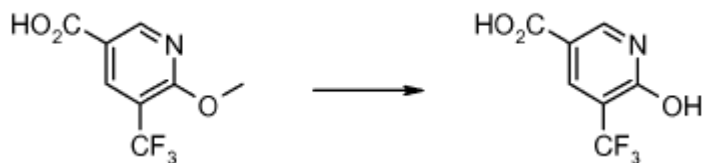
- 20 A una solución de etil 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato en bruto (2.4 g, 15.14 mmol) en MeOH (2 mL) se le adiciona NaOH 1M acuoso (4mL, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente la reacción se inactivó con HCl 1 N (5 mL, 5 mmol), el producto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

- 25 Intermedio 36: ácido 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotínico



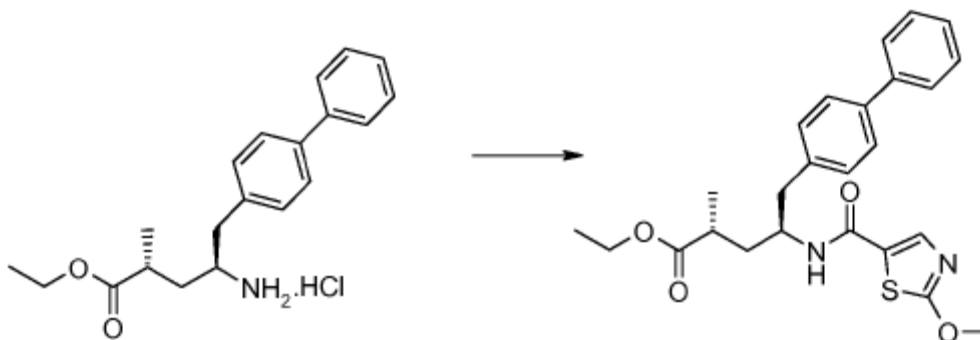
- 30 A una solución de 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (2g, 9.89 mmol) en EtOH (12 mL) a temperatura ambiente se le adiciona NaOH 5 M (11.9 mL, 59.4 mmol). El producto en bruto se somete a reflujo 1.5 horas. El producto en bruto se concentra para eliminar EtOH. El producto en bruto se diluye en éter y agua. La capa acuosa se extrae con éter. La capa acuosa se acidifica con HCl 1 N en cuyo momento se forma un precipitado blanco. Este producto en bruto se vuelve a disolver en éter. La capa de éter se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para proporcionar ácido 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotínico (1.7 g).

Intermedio 37: Síntesis de 6-hidroxi-5-(trifluorometil)nicotínico ácido



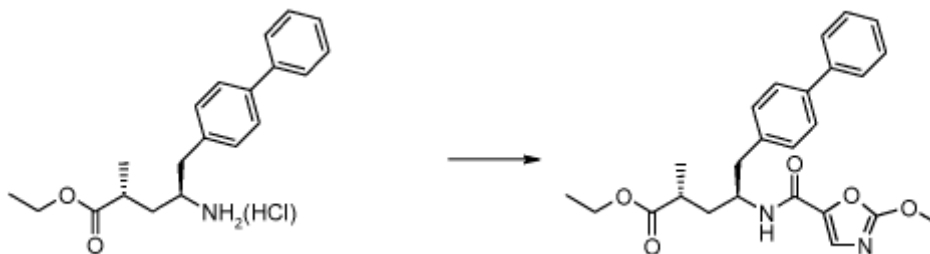
A una solución de TMSCl (0.75 mL, 5.88 mmol) en MeCN seco se le adiciona yoduro de potasio (0.98 g, 5.88 mmol). El producto en bruto se agita a temperatura ambiente, durante 10 mins. A este producto en bruto se le adiciona una solución de ácido 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotínico (1.3 g, 5.88 mmol) in MeCN (2 mL). El producto en bruto se agita a 80°C, durante 4 horas y temperatura ambiente, durante la noche. El producto en bruto se concentra y se diluye en éter y HCl 1 N. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica a través de RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN) para proporcionar ácido 6-hidroxi-5-(trifluorometil)nicotínico (377 mg). Tiempo de retención HPLC = 0.85 minutos (condición B); MS 208.0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 2 H).

10 Intermedio 38: (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato



A una solución de ácido 2-metoxitiazol-5-carboxílico (101 mg, 0.64 mmol) en DMF (6 mL) se le adiciona HOAt (107 mg, 0.58 mmol), EDCI (133 mg, 0.69 mmol), y TEA (0.48 mL, 3.47 mmol). El producto en bruto se agita a temperatura ambiente, durante 15 mins. To este producto en bruto se le adiciona (2R,4S)-etil 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metilpentanoato sal clorhidrato. El producto en bruto se agita a temperatura ambiente, durante la noche. El producto en bruto se inactiva con HCl 1 N y agua, se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea utilizando 30% de EtOAc/heptano a 70% EtOAc/heptano para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato (170 mg). Tiempo de retención HPLC 1.94 minutos (condición A); MS 453.3 (M+1); 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.71 (ddd, *J*=14.0, 9.9, 3.9 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 2.56 - 2.73 (m, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09-4.18 (m, 2 H), 4.30 - 4.47 (m, 1 H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 7.29-7.36 (m, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2H).

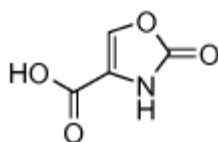
Intermedio 39: (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato



A una solución de ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico, intermedio 22, (68 mg, 0.47 mmol) en DMF (2 mL) y DCM (2 mL) se le adiciona (2R,4S)-etil 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metilpentanoato clorhidrato (150 mg, 0.43 mmol), HATU (246 mg, 0.65 mmol), y trietilamina (180 μL, 1.29 mmol). Después de agitar la reacción, durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactiva con H₂O, y el producto en bruto se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% de TFA)/CH₃CN), y a continuación, se liofiliza para proporcionar (2R,4S)-etil 5-

(bifenil-4-il)-4-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoato (175 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.71 minutos (condición A); MS 437.5 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.65 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.63 (ddd, *J*=9.4, 7.1, 4.2 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 4.12-4.18 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 1 H) 6.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.59 (dd, *J*=8.3, 1.26 Hz, 2 H)

Intermedio 40: ácido 2-oxo-2,3-dihidroxazol-4-carboxílico



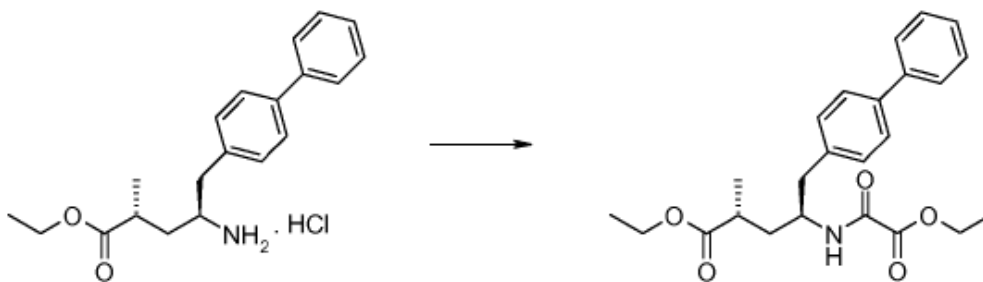
Este intermedio se prepara de acuerdo con: Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108.

Intermedio 41: ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico



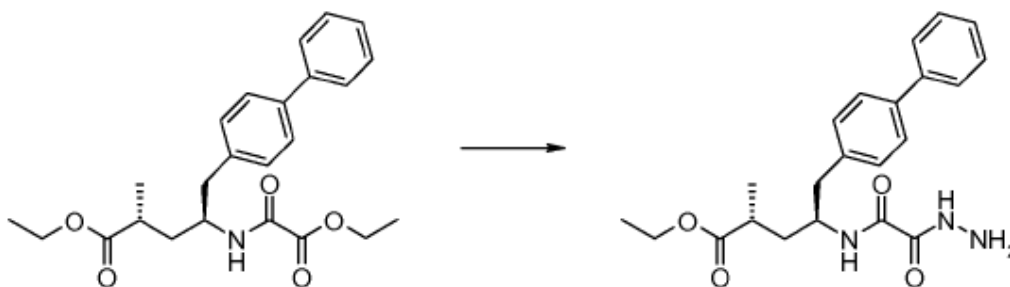
A una solución de etil 2-clorooxazol-5-carboxilato (510 mg, 2.90 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) y MeOH anhidro (10 mL) se le adiciona NaOMe (628 mg, 11.62 mmol). El producto en bruto se agita a reflujo, durante 2 horas. A este producto en bruto se le adiciona MeOH adicional. El producto en bruto se somete a reflujo otras 4 horas. El producto en bruto se enfría y a continuación, se concentra y se vuelve a disolver en MeOH (10 mL). A este producto en bruto se le adiciona NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol). El producto en bruto se agita a temperatura ambiente, durante 3 horas. El producto en bruto se inactiva con HCl concentrado, el pH se ajusta a 7 con un papel indicador de pH. El producto en bruto se concentra para eliminar MeOH. El producto en bruto se diluye en agua. La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra para proporcionar ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico (290 mg). Este ácido se utiliza sin otra purificación. Tiempo de retención HPLC = 0.58 minutos (condición B); MS 144.0 (M+1).

Intermedio 42: (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato



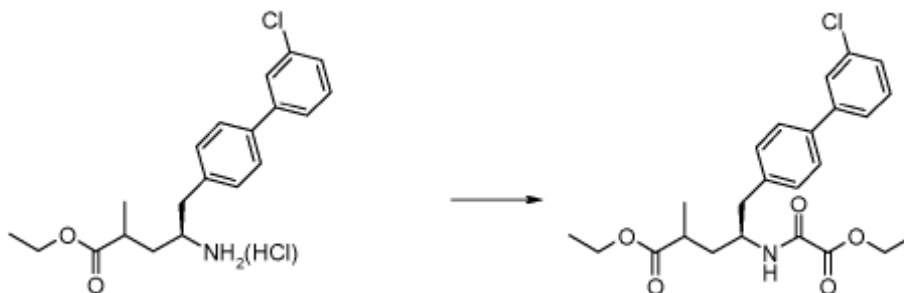
A una solución de sal clorhidrato de (2R,4S)-etil 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metilpentanoato (1g, 2.87 mmol) en DMF (10 mL) se le adiciona TEA (0.42 mL, 3.02 mmol) seguido por etil 2-cloro-2-oxoacetato (392 mg, 2.87 mmol). El producto en bruto se agita a rt, durante 1 hr. Al producto en bruto se le adicionan 0.2 ml adicionales de etil 2-cloro-2-oxoacetato seguido por trietilamina (1.26 mL, 9.06 mmol). El producto en bruto se inactiva con agua y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El producto en bruto se purifica a través de cromatografía instantánea utilizando 30% de EtOAc/heptanos a 50% de EtOAc/heptano para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato (970 mg).

Intermedio 43: (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato



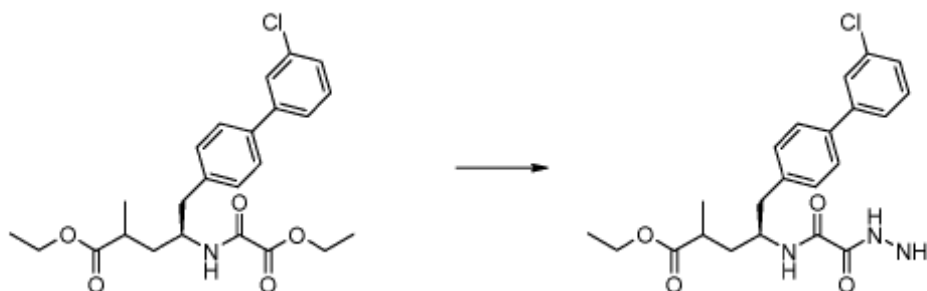
- 5 A una solución agitada de (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato (970 mg, 2.34 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) enfriado -20°C, se le adiciona una solución de 50% en peso de hidrazina (0.15 mL, 2.36 mmol) en MeOH (10 mL) gota a gota. El producto en bruto se deja calentar a rt en 2 horas y se agita durante la noche. El precipitado en bruto de color blanco se filtra para proporcionar (2R,4S)-etil 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato (870 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.70 minutos (condición A); MS 398.2 (M+1).

Intermedio 44: (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato



- 10 A una solución de (4S)-etil 4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metilpentanoato sal clorhidrato (600 mg, 1.74 mmol) en DMF (13.1 mL) se le adiciona TEA (0.25 mL, 1.82 mmol) y etil 2-cloro-2-oxoacetato (0.19 mL, 1.74 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar esta reacción, durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactiva con H₂O, y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna instantánea (eluyente: heptano/EtOAc = 70:30 a 50:50) para proporcionar (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato (637 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.66 minutos (condición A); MS 446.5 (M+1).

Intermedio 45: (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato



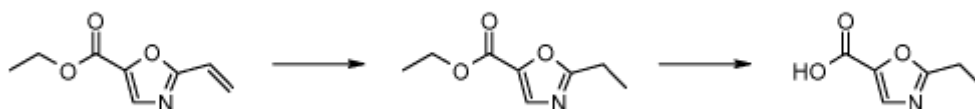
- 20 A una solución de (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato (637 mg, 1.43 mmol) en MeOH (40 mL) se le adiciona una solución de 50% en peso de hidrazina (0.09 mL, 1.43 mmol) en MeOH (10 mL) a -20°C. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para proporcionar (4S)-etil 5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metilpentanoato (542 mg). Tiempo de retención HPLC = 1.54 minutos (condición A); MS 432.3 (M+1).

Intermedio 46: etil 2-viniloxazol-5-carboxilato



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

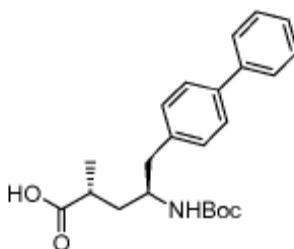
Intermedio 47: ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico



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

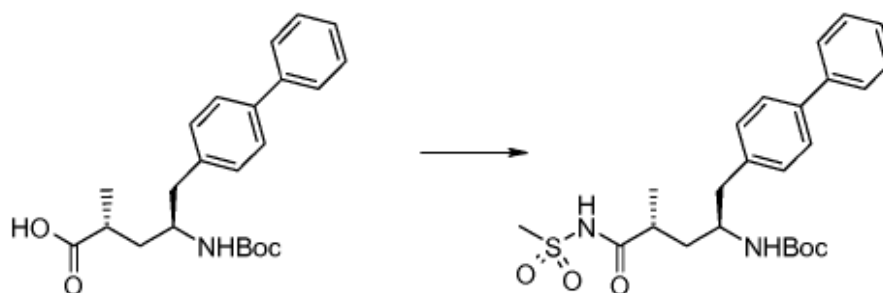
- 20 A continuación, a una solución de 2-etiloxazol-5-carboxilato (470 mg, 2.81 mmol) en MeOH (10 mL) se le adiciona NaOH 1 N (6 mL, 6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 18 horas, el producto en bruto se concentra a presión reducida para eliminar MeOH y se diluye con EtOAc. La capa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

- 25 Intermedio 48: ácido ((2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(tert-butoxicarboniloamino)-2-metilpentanoico



Utilizando el mismo procedimiento descrito en WO2008083967.

Intermedio 49: tert-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-Bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxo-butil)-carbámico

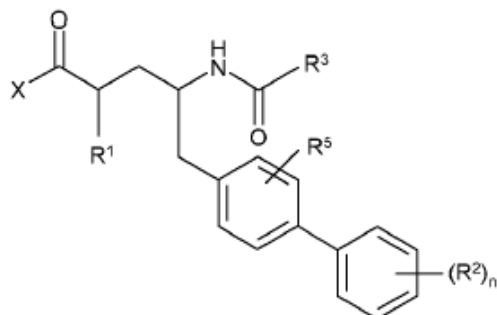


5 A una solución del ácido (2R, 4S)-5-bifenil-4-il-4-tert-butoxicarboniloamino-2-metil-pentanoico (500 mg, 1.304 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le adiciona metil sulfonamida (223 mg, 2.347 mmol), EDC.HCl (450 mg, 2.347 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (284 mg, 2.086 mmol) y DIPEA (0.501 ml, 2.87 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactiva mediante salmuera y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. HPLC de fase reversa [15 a 60% ACN-H₂O (0.1% de NH₄OH) durante 10 min por columna fenilo en puente X] proporciona tert-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-Bifenil-4-ilmetil-4-metanosulfonilamino-3-metil-4-oxo-butil)-carbámico (333mg, 55%). Tiempo de retención HPLC = 1.03 minutos (condición D), MS (m-1) = 495.5, MS (m-55) = 405.3, MS (m-99) = 361.3.

10 Se puede ver que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la actividad de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con la actividad de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) tal como las enfermedades reveladas en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R¹ es alquilo C₁₋₇;

para cada aparición, R² es independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^b y R^c para cada aparición, son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

R³ es A²-R⁴;

10 R⁴ es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxiloalquilo C₁₋₇, NR^bR^c, nitro, alcoxi C₁₋₇, halo, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, -C(O)alquilo C₁₋₇, -NHS(O)₂alquilo C₁₋₇, -SO₂alquilo C₁₋₇ y bencilo;

R⁵ es H, halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ o haloalquilo C₁₋₇; y

15 X es OH, -Oalquilo C₁₋₇, -NR^bR^c, -NHS(O)₂alquilo C₁₋₇, -NHS(O)₂bencilo o -Oarilo C₆₋₁₀; en donde alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo C₁₋₆, y -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂;

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

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

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

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

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₇;

30 para cada aparición, R² es independientemente alquilo C₁₋₇, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^b y R^c, para cada aparición, son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

R³ es A²-R⁴;

R⁴ es arilo o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, halo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂alquilo C₁₋₇ y bencilo;

R⁵ es H; y

5 X es OH, -O-alquilo C₁₋₇ o NR^bR^c;

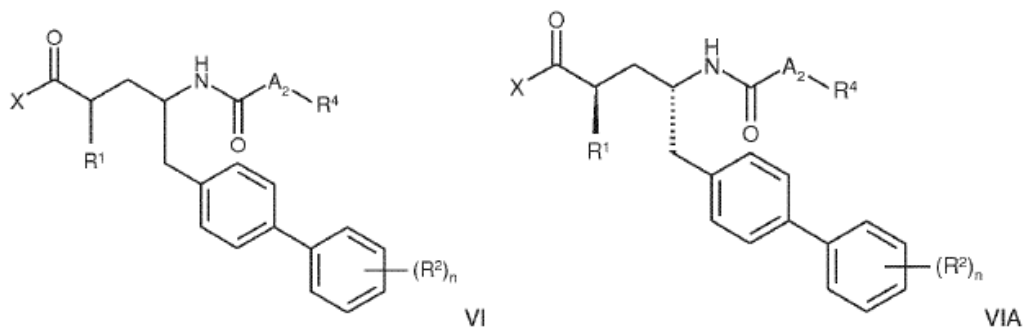
A² es un enlace o un alquileo C₁₋₇ lineal o ramificado; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halo, alcoxi C₁₋₇, hidroxilo, O-acetato y cicloalquilo C₃₋₇; y

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

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

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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene las fórmulas VI o VIA:



en donde A² es (CH₂)_p y p es 0, 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde A² es un enlace, R⁴ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste de oxazol, pirrol, pirazol, isooxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, oxadiazolona, tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol, en donde el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo, halo-alquilo C₁₋₇ y bencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es metilo, R² es independientemente halo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo y alquilo C₁₋₇, n es 0, 1 o 2 y X es OH o -O-alquilo C₁₋₇; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde n es 1 o 2; R² es meta-cloro y el otro grupo R² opcional es halo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo y alcoxi C₁₋₇; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

35 8. Una combinación que comprende: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de inhibidor HMG-Co-A reductasa, un bloqueador del receptor de angiotensina, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mímico de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente reductor de obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa, un inhibidor de CETP y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5).

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad EC. 3.4.

5 24.11. endopeptidasa neutra, y seleccionada de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, nefropatía no
 10 diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción
 15 endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión
 20 arterial pulmonar, insuficiencia renal, edema cíclico, enfermedad de Meniere, hipercalcemia hiperaldosteronismo, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, trastornos de la reproducción, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos,
 25 depresión y condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales, cicatrización de heridas, choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes, aterosclerosis, disfunción sexual
 30 masculina y femenina.

20 11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. y seleccionada entre hipertensión, hipertensión
 25 pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo del riñón, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis
 30 glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, aleteo
 35 auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal, edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia,
 dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión y condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales, curación de heridas, choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes, aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.