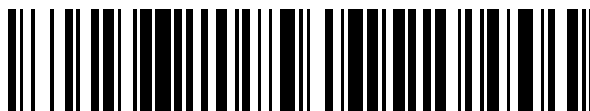


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 640**

51 Int. Cl.:

C07D 249/04	(2006.01)	A61K 31/4196	(2006.01)
C07D 249/10	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)
C07D 249/18	(2006.01)	A61K 31/405	(2006.01)
C07D 261/12	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
C07C 233/46	(2006.01)	C07D 235/08	(2006.01)
C07C 233/47	(2006.01)	C07D 309/40	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)		
A61K 31/4192	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2012 E 12708194 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2675795**

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

30 Prioridad:

17.02.2011 US 201161443827 P

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

14.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 582 640 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

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

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

15 Estado de la técnica

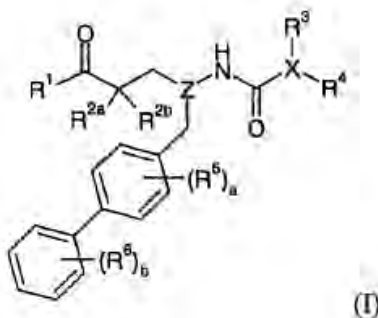
La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una Zn^{2+} metalopeptidasa unida a membrana endotelial que se encuentra en numerosos órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, los riñones, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y la vasculatura periférica. NEP degrada e inactiva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

25 Los documentos WO 2010/136474, WO 2010/136493 y *J Med Chem* 1995, 38, 1689 - 1700 divulgan inhibidores de NEP. Los inhibidores de NEP, tales como tiorfano, candoxatril y candoxatrilat, se han estudiado como compuestos terapéuticos potenciales. También se conocen compuestos que inhiben tanto NEP como la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), e incluyen omapatrilat, gempatrilat y sampatrilat. Denominados inhibidores de vasopeptidasa, esta última clase de compuestos se describen en Robl y col. (1999) *Exp. Opin. Ther. Patents* 9 (12): 1665 - 1677.

30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha descubierto que poseen actividad de inhibición enzimática de neprilisina (NEP). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para tratar afecciones tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca.

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



40 donde:

R^1 se selecciona de entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$;
 R^{2a} se selecciona de entre $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, y $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$; o R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $-CH_2O-CR^{18}R^{19}$;
 R^{2b} se selecciona de entre H y $-CH_3$;
Z se selecciona de entre $-CH-$ y $-N-$;
X es un -heteroarilo C_{1-9} ;
 R^3 está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquileo $C_{0-5}-OH$; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6} ; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7} ; -alquileo $C_{0-2}-O$ -alquilo C_{1-6} ; $-C(O)R^{20}$; -alquileo $C_{0-1}-COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$ -morfolinilo; y R^3 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;

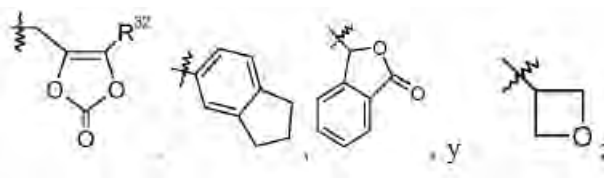
R⁴ está ausente o se selecciona de entre H; -OH; -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₂-COOR³⁵; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R⁴, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno;

o R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar -fenileno-O-(CH₂)₁₋₃- o -fenileno-O-CH₂-CHOH-CH₂-;

a es 0 o 1; R⁵ se selecciona de entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R⁶ se selecciona independientemente de entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃;

R⁷ se selecciona de entre H; -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀; -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉; -cicloalquilo C₃₋₇; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰; -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³; -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹; -alquileo C₀₋₆-morfolinilo; -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆;



R¹⁰ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₁₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹²R¹³, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo, o R¹² y R¹³ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³¹ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹²R¹³; y R³² es -alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀;

R⁸ se selecciona de entre H, -OH, -OC(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶;

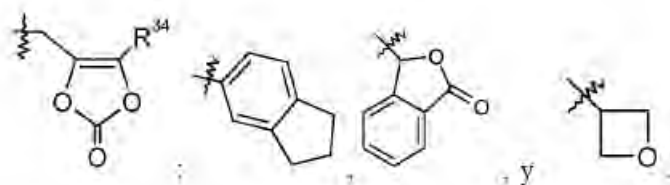
R¹⁴ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, -OCH₂-arilo C₆₋₁₀, -CH₂O-arilo C₆₋₁₀ y -NR¹⁵R¹⁶; y R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de entre H y -alquilo C₁₋₄;

R⁹ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₆ y -C(O)R¹⁷; y R¹⁷ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -arilo C₆₋₁₀ y -heteroarilo C₁₋₉;

R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁸ y R¹⁹ se toman conjuntamente para formar =O;

R²⁰ se selecciona de entre H y -alquilo C₁₋₆;

R²¹ y R³⁵ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁴, -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



R²⁵ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR²⁷R²⁸, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo, o R²⁷ y R²⁸ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³³ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR²⁷R²⁸; y R³⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀;

R²² y R²³ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆, -CH₂COOH, -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -alquileo C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH, o -CONH₂; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

R²⁴ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH₃; y -heteroarilo C₁₋₉;

R³⁶ se selecciona de entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo; y

R³⁷ se selecciona de entre H y -CH(CH₃)₂;

donde cada grupo alquilo en R¹, R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y;

donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo;

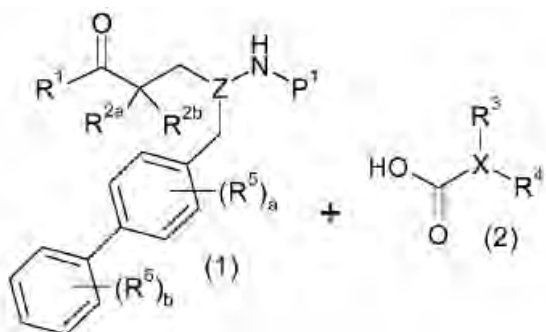
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención como primer agente terapéutico, uno o más agentes terapéuticos secundarios y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, que comprenden un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede formular conjunta o separadamente del agente o agentes adicionales. Cuando se formula separadamente, se puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable con el agente o agentes adicionales. De ese modo, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo donde la primera y la segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

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

Debido a que los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de NEP, también son útiles como herramientas de investigación. Por lo tanto, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de uso de un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, comprendiendo el método llevar a cabo un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. De ese modo, otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de evaluación de un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de forma concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Algunos ensayos biológicos a modo de ejemplo incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP. Aún otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de estudio de un sistema o muestra biológico que comprende una enzima NEP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema muestra biológico con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológica.

Otro aspecto más de la invención se refiere a procesos y compuestos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Por lo tanto, otro aspecto de invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de la fórmula I, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de la fórmula 1 a un compuesto de la fórmula 2:



para producir un compuesto de la fórmula I; donde P¹ es H o un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y donde el proceso comprende además desproteger el compuesto de la fórmula 1 cuando P¹ es un grupo protector de amino; y donde R¹ - R⁶, a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preparados mediante cualquiera de los procesos que se describen en

el presente documento, así como a nuevos compuestos intermedios que se usan en tales procesos. En un aspecto de la invención los nuevos compuestos intermedios tienen las fórmulas 1,9, 10, 11, 12, o una sal de los mismos, tal como se define en el presente documento.

- 5 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento útil para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardiaca o la enfermedad renal. Otro aspecto de la invención encuentra utilidad en el uso de un compuesto de la invención para inhibir una enzima NEP en un mamífero. Aún otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un compuesto de la invención como herramienta de investigación.
- 10 Otros aspectos y realizaciones de la invención se divulgan en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

- 15 Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Además, tal como se usa en el presente documento, las formas en singular “un”, “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen las correspondientes formas en plural a menos que el contexto de uso dicte claramente otra cosa. Los términos “comprender”, “incluir” y “tener” se pretende que sean inclusive y pretenden indicar que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc. que se usan en el presente documento se ha de entender que se encuentran modificados en todos los casos con el término “aproximadamente”, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, los números expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que busca obtener la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número se debería interpretar al menos a la luz de las cifras significativas informadas y por aplicación de las técnicas de redondeo habituales.

- 30 El término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se definan de otro modo, tales grupos alquilo contienen por lo general de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₅, -alquilo C₂₋₅, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₈ y -alquilo C₁₋₁₀. Algunos grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

- 35 Cuando se pretende un número de átomos de carbono específico para un término particular usado en el presente documento, el número de átomos de carbono se muestra a continuación del término como subíndice. Por ejemplo, la expresión “-alquilo C₁₋₆” significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y la expresión “-cicloalquilo C₃₋₇” significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

- 40 El término “alquilenos” significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se definan de otro modo, tales grupos alquilenos contienen por lo general de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilenos C₀₋₁, -alquilenos C₀₋₆, -alquilenos C₁₋₃ y -alquilenos C₁₋₆. Algunos grupos alquilenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo (“etileno”), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo y pentano-1,5-diilo. Se ha de entender que cuando el término alquilenos incluye cero carbonos tal como -alquilenos C₀₋₁, se pretende que tales términos incluyan la ausencia de átomos de carbono, es decir, el grupo alquilenos no está presente excepto por un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquilenos.

- 50 El término “arilo” significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un anillo individual (es decir, fenilo) o uno o más anillos condensados. Los sistemas de anillos condensados incluyen los que son completamente insaturados (por ejemplo, naftaleno) así como los que son parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se definan de otro modo, tales grupos arilo contienen por lo general de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C₆₋₁₀. Algunos grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo, naftaleno-1-ilo y naftaleno-2-ilo.

- 55 El término “cicloalquilo” significa un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se definan de otro modo, tales grupos cicloalquilo contienen por lo general de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇. Algunos grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

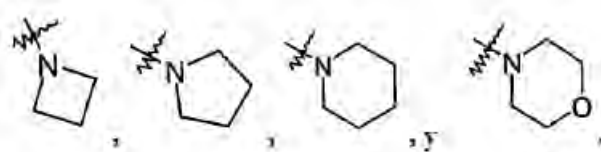
El término “halo” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

- 65 El término “heterociclo” pretende incluir heterociclos insaturados (aromáticos) monovalentes que tienen un anillo individual o dos anillos condensados así como grupos saturados y parcialmente insaturados monovalentes que tienen un anillo individual o múltiples anillos condensados. El anillo de heterociclo puede contener de 3 a 15 átomos

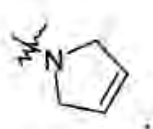
totales en el anillo, de los que de 1 a 14 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos del anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sin embargo, por lo general, el anillo de heterociclo contiene de 3 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos del anillo. El punto de unión está en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo disponible. Algunos heterociclos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, -heterociclo C₁₋₇, -heterociclo C₃₋₅, -heterociclo C₂₋₆, -heterociclo C₃₋₁₂, -heterociclo C₅₋₉, -heterociclo C₁₋₉, -heterociclo C₁₋₁₁ y -heterociclo C₁₋₁₄.

Los heterociclos insaturados monovalentes también se denominan habitualmente grupos "heteroarilo". A menos que se definan de otro modo, los grupos heteroarilo contienen por lo general de 5 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 al 4 son heteroátomos del anillo, e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C₁₋₉ y -heteroarilo C₅₋₉. Algunos grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirrol (por ejemplo, 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (por ejemplo, 2-imidazolilo), furano (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (por ejemplo, 2-tienilo), triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (por ejemplo, 2-oxazolilo), isoxazol (por ejemplo, 3-isoxazolilo), tiazol (por ejemplo, 2-tiazolilo y 4-tiazolilo) e isotiazol (por ejemplo, 3-isotiazolilo), piridina (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (por ejemplo, 3-piridazinilo), pirimidina (por ejemplo, 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), indolilo (por ejemplo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (por ejemplo, benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (por ejemplo, benzo[*b*]tien-2-ilo y benzo[*b*]tien-5-ilo), benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (por ejemplo, 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina y quinoxalina.

Los heterociclos saturados monovalentes contienen por lo general de 3 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 2 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos del anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C₃₋₅. Algunos heterociclos saturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina y 3-pirrolina. En algunos casos, se pueden describir restos que se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Tales grupos incluyen:



Los heterociclos parcialmente insaturados monovalentes contienen por lo general de 3 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 2 a 11 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 3 son heteroátomos del anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C₃₋₅ y -heterociclo C₂₋₁₂. Algunos heterociclos parcialmente insaturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirano, benzopirano, benzodioxol (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, dihidroimidazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidropiridazina, hexahidropirroloquinoxalina y dihidrooxadiazabenz[e]azuleno. En algunos casos, se pueden describir restos que se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ parcialmente insaturado. Tales grupos incluyen:



La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o puede estar sustituido una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces, o de 1 a 8 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos halo, puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos halo; y un grupo alquilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de flúor puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de flúor. De forma análoga, un grupo que está "opcionalmente sustituido" con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆, puede estar sin sustituir, o puede contener uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no se pretende que sea limitante y se usa de la misma forma que se usa habitualmente la expresión "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que se incluyen todas las formas de estereoisómeros y tautómeros, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es inaceptable biológicamente ni de otro modo cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede incorporar a una composición y administrar a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una forma inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales

farmacéuticamente aceptables han cumplido por lo general los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación, incluyen los materiales identificados como ingredientes activos adecuados por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos.

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración un paciente, como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se ha de entender que no se requiere que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de compuestos intermedios que no están destinadas a la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente
10 aceptables pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como una amina, piridina o imidazol, como un resto ácido tal como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" tal como se usa en el presente documento. Algunas sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio y cinc. Algunas sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Algunas sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente
15 aceptables incluyen sales de los ácidos bórico, carbónico, halohídrico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Algunas sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxil alifáticos (por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos alifáticos monocarboxílicos (por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), hidroxil ácidos aromáticos (por ejemplo, los ácidos *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucorónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y *p*-toluenosulfónico) y ácido xinafoico.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el cuerpo en condiciones fisiológicas, por ejemplo, mediante procesos metabólicos normales. Dichos compuestos pueden no contener actividad farmacológica en NEP, pero pueden administrarse por vía oral o parenteral y metabolizarse entonces en el cuerpo para formar compuestos que son farmacológicamente activos en NEP. Los profármacos a modo de ejemplo
40 incluyen ésteres tales como ésteres de alquilo C₁₋₆ y ésteres de aril-alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, el compuesto activo tiene un carboxilo libre y el profármaco es un derivado de éster del mismo, es decir, el profármaco es un éster tal como -C(O)OCH₂CH₃. Dichos profármacos de éster se convierten entonces por solvolisis o en condiciones fisiológicas para ser el compuesto de carboxilo libre. El término también pretende incluir determinados derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I que se pueden elaborar antes de una etapa de desprotección final.

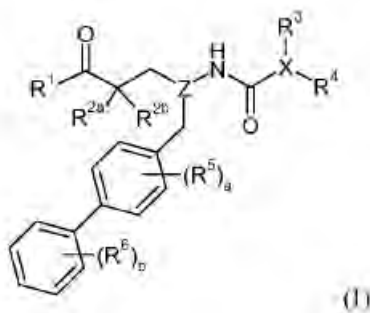
45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente con necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente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

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) evitar que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, evitar la reaparición de la enfermedad o afección médica o el tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o la afección médica; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o la afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratar la hipertensión" podría incluir evitar que se produzca la hipertensión, mejorar la hipertensión, suprimir la hipertensión y aliviar los síntomas de hipertensión (por ejemplo, disminuir la presión sanguínea). El término "paciente" pretende incluir los
65

mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan el tratamiento o la prevención de la enfermedad y que se están tratando actualmente para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de una enfermedad o afección médica específica, así como sujetos de ensayo en los que se están evaluando los compuestos de la invención o se van a usar en un ensayo, por ejemplo un modelo de animal.

Se pretende que todos los demás términos usados en el presente documento tengan su significado habitual que entiende el experto habitual en la materia a la que pertenece.

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

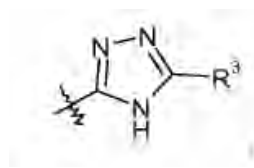


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

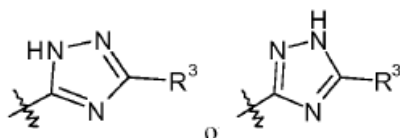
Tal como se usa en el presente documento, la expresión “compuesto de la invención” incluye todo los compuestos incluidos en la fórmula I tales como las especies realizadas en las fórmulas Ia - Id, Ia-1 a Ia-10, Ib-1 a Ib-3, así como los compuestos incluidos en las fórmulas II - X, y las especies de los mismos. De forma análoga, la referencia a un compuesto de una fórmula dada pretende incluir todas las especies; por ejemplo, la expresión “compuesto de la fórmula III” pretende incluir las especies IIIa y IIIb, etc. Además, los compuestos de la invención pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo, grupos amino o carboxilo) y, por lo tanto, tales compuestos pueden existir en forma de una base libre, un ácido libre, o en diversas formas de sal. La totalidad de tales formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, los compuestos de la invención también pueden existir como profármacos. Por lo tanto, los expertos en la materia reconocerán que la referencia a un compuesto en el presente documento, por ejemplo, la referencia a un “compuesto de la invención” o un “compuesto de la fórmula I” incluye un compuesto de la fórmula I así como sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, a menos que se indique lo contrario. Además, la expresión “o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo” pretende incluir todas las permutaciones de sales y profármacos, tales como una sal farmacéuticamente aceptable de un profármaco. Además, se incluyen solvatos de compuestos de la fórmula I dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, estos compuestos se pueden preparar y usar en diversas formas estereoisoméricas. Por lo tanto, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros, y similares a menos que se indique otra cosa. Cuando se representa una estructura química en el presente documento sin ninguna estereoquímica, se entiende que se incluyen todos los posibles estereoisómeros en tal estructura. De ese modo, por ejemplo, las expresiones “compuesto de la fórmula I”, “compuestos de la fórmula II”, etc., se pretende que incluyan todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De forma análoga, cuando se muestra o se nombra un estereoisómero particular en el presente documento, los expertos en la materia entenderán que pueden estar presentes cantidades minoritarias de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a menos que se indique otra cosa, con la condición de que la utilidad de la composición en su conjunto no quede eliminada por la presencia de tales otros isómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener mediante numerosos métodos que se conocen bien la técnica, incluyendo cromatografía quiral usando una fase estacionaria o soporte quiral adecuado, o mediante conversión química de los mismos en diastereoisómeros, separación de los diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, y a continuación regeneración del estereoisómero original.

Además, cuando sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), las formas tautoméricas y las formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, si X se representa como (siendo R⁴ hidrógeno):



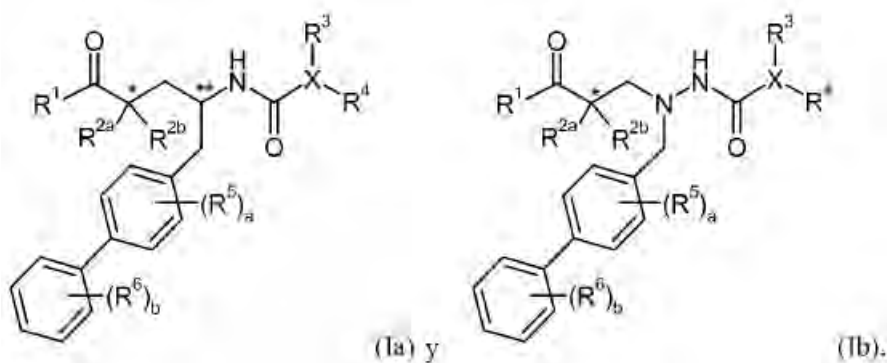
se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica tal como:



5

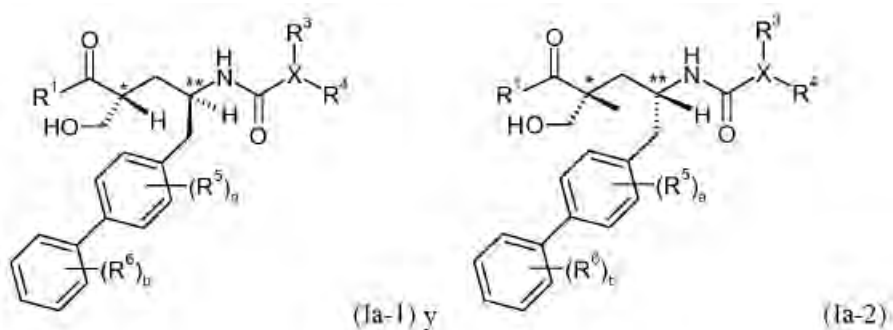
Más específicamente, los compuestos de la fórmula I pueden contener al menos dos centros quirales cuando el resto "Z" es -CH- y al menos un centro quiral cuando el resto "Z" es -N-, indicados mediante los símbolos * y ** en las siguientes fórmulas Ia y Ib:

10



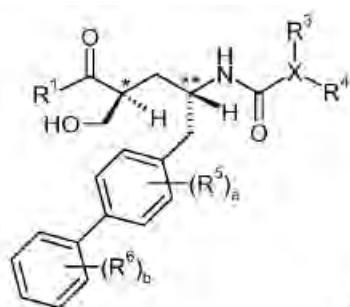
Las siguientes estructuras se representan con R^{2a} como $-CH_2OH$. En un estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, los dos átomos de carbono identificados mediante los símbolos * y ** tienen la configuración (*R*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-1 (para $R^{2b} = H$) y la fórmula Ia-2 (para $R^{2b} = -CH_3$):

15

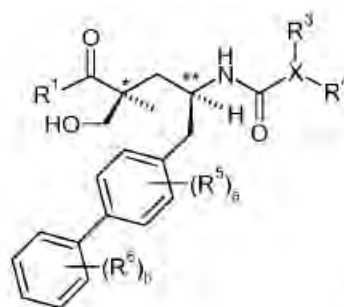


20

En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,R*) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, los dos átomos de carbono identificados mediante los símbolos * y ** tienen la configuración (*S*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-3 (para $R^{2b} = H$) y la fórmula Ia-4 (para $R^{2b} = -CH_3$):

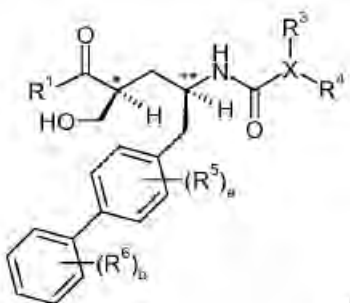


(Ia-3) y

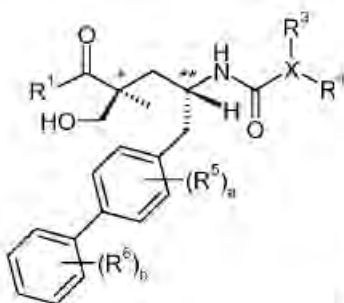


(Ia-4)

5 En esta realización, los compuestos tienen la configuración (S,S) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S,S) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero más del compuesto de la fórmula Ia, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (S) y el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** tiene la configuración (R). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-5 (para R^{2b} = H) y la fórmula Ia-6 (para R^{2b} = -CH₃):

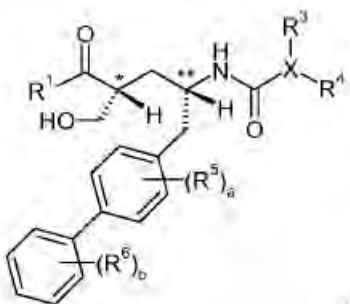


(Ia-5) y

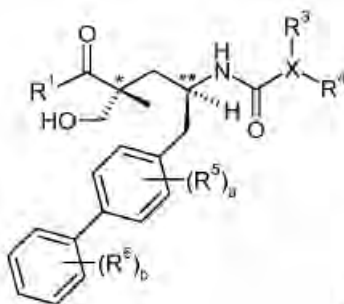


(Ia-6)

10 En esta realización, los compuestos tienen la configuración (S,R) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S,R) en estos átomos de carbono. En aún otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (R) y el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** tiene la configuración (S). Esta
15 realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-7 (para R^{2b} = H) y la fórmula Ia-8 (para R^{2b} = -CH₃):



(Ia-7) y

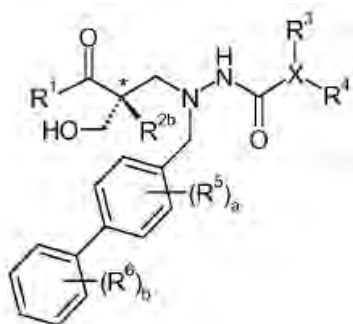


(Ia-8)

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

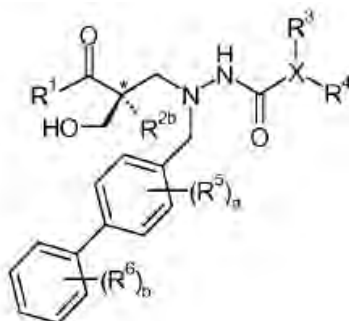
Las siguientes estructuras se representan con R^{2a} como -CH₂OH. En un estereoisómero del compuesto de la fórmula Ib, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (R). Esta realización de la
25 invención se muestra en la fórmula Ib-1:

25



(Ib-1)

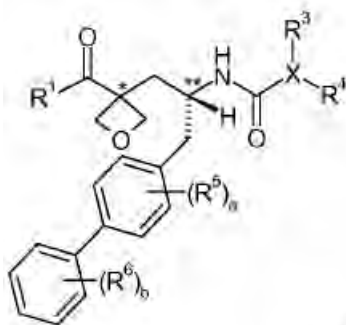
5 En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*R*) en el átomo de carbono * o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R*) en este átomo de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ib, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (*S*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-2:



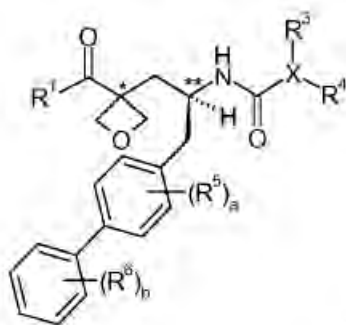
(Ib-2)

10 En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*S*) en el átomo de carbono * o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S*) en este átomo de carbono.

15 Las siguientes estructuras se representan con R^{2a} y R^{2b} que se toman conjuntamente para formar $-CH_2-O-CH_2-$, por lo tanto, el átomo de carbono identificado por el símbolo * no es quiral. En un estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*R*) y el otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*S*), que se muestra en la fórmula Ia-9 y la fórmula Ia-10, respectivamente:

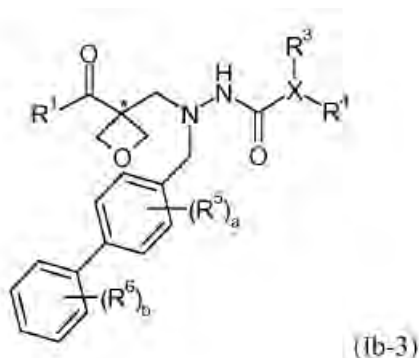


(Ia-9) y



(Ia-10)

20 Cuando R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar $-CH_2-O-CH_2-$ y Z es $-N-$, entonces la fórmula puede ser aquiral, tal como se muestra en la fórmula Ib-3:



En algunas realizaciones, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar hipertensión, puede ser deseable que los átomos de carbono identificados mediante los símbolos * y ** tengan una configuración particular o estén enriquecidos en una forma estereoisomérica que tenga tal configuración. De ese modo, en ciertos aspectos, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual o a una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero que comprende principalmente un enantiómero o el otro enantiómero. En otras realizaciones, los compuestos de la invención están presentes en forma de mezclas racémicas de enantiómeros.

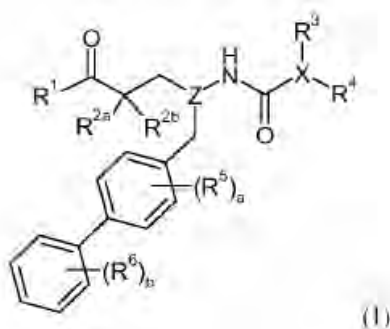
Los compuestos de la invención, así como los compuestos que se usan en su síntesis, también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, en los que uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada predominantemente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la fórmula I incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ³⁶Cl y ¹⁸F. Son de particular interés los compuestos de la fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de distribución tisular; los compuestos de la fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en un sitio de metabolismo que dan como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen una mayor estabilidad metabólica; y los compuestos de la fórmula I enriquecidos en un isótopo emisor de positrones, tal como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

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

REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

Se pretende que los siguientes sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Se pretende que estos valores representativos definan e ilustren adicionalmente tales aspectos y realizaciones y no se pretende que excluyan otras realizaciones o que limiten el alcance de la invención. A este respecto, la representación de que un valor o sustituyente particular es preferente no pretende excluir de ningún modo otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique de forma específica.

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



R¹ se selecciona de entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹. El resto R⁷ se selecciona de entre:

H;
 -alquilo C₁₋₈, por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃,
 -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃ y -(CH₂)₆CH₃;

-alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, bencilo;

-alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridinilo y -(CH₂)₂-piridinilo;

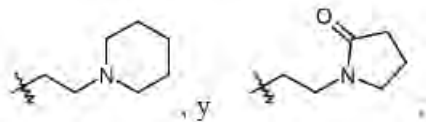
-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo;

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃ y -[(CH₂)₂O]₂CH₃;

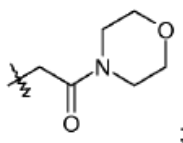
5 -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃,
-CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃,

-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)-O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -CH₂OC(O)O-fenilo, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃;

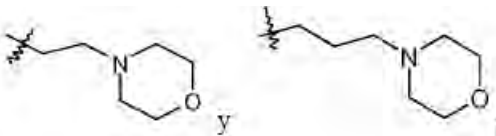
10 -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³, por ejemplo, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



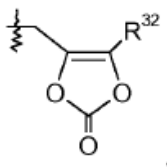
15 -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹, por ejemplo, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y



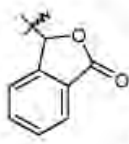
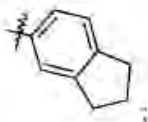
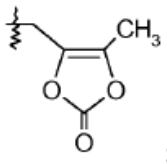
-alquileo C₀₋₆-morfolinilo, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo:



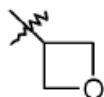
-alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂SO₂CH₃;



25 por ejemplo,



30



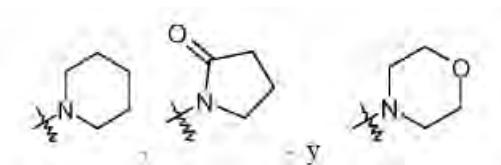
y

5 El resto R¹⁰ se selecciona de entre:

- alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂CH₃;
- O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -O-CH₂CH₃ y -O-CH(CH₃)₂;
- cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo);
- 10 - O-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo y -O-ciclopentilo; fenilo;
- O-fenilo;
- NR¹²R¹³;
- CH[CH(CH₃)₂]-NH₂;
- CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y
- 15 - CH(NH₂)CH₂COOCH₃.

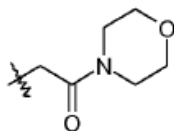
Los restos R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, CH₃) y bencilo. Como alternativa, los restos R¹² y R¹³ se pueden tomar conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, por ejemplo para formar un grupo tal como:

20



El resto R³¹ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -O-bencilo y -NR¹²R¹³, por ejemplo, -N(CH₃)₂, y

25



El resto R³² es -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃ y -C(CH₃)₃) o -alquileno C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀.

30 El resto R⁸ se selecciona de entre:

- H;
- OH;
- OC(O)R¹⁴, por ejemplo, -OC(O)CH₃, -OC(O)-fenilo, -OC(O)-OCH₂-fenilo, -OC(O)-CH₂O-fenilo, -OC(O)(NH₂) y
- 35 -OC(O)[N(CH₃)₂];
- CH₂COOH;
- O-bencilo; piridilo; y
- OC(S)NR¹⁵R¹⁶, por ejemplo, -OC(S)NH₂ y -OC(S)N(CH₃)₂.

40 El resto R¹⁴ se selecciona de entre:

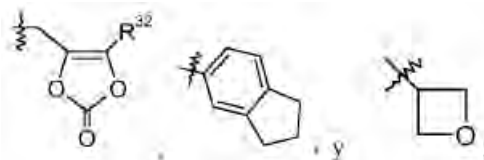
- H;
- alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃;
- arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, fenilo;
- 45 -OCH₂-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, -OCH₂-fenilo;
- CH₂O-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, -CH₂O-fenilo; y
- NR¹⁵R¹⁶, por ejemplo, -NH₂ y N(CH₃)₂.

Los restos R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de entre H y -alquilo C₁₋₄.

50 El resto R⁹ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃) y -C(O)R¹⁷ (por ejemplo, -C(O)H). El resto R¹⁷ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂CH₃), -cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo), -arilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilo) y -heteroarilo C₁₋₉ (por ejemplo, piridina).

Además, cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R¹ es -OR⁷ y R⁷ es -alquilo C₁₋₈, R¹ también puede ser un grupo tal como -OCH(CH₃)CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH(CF₃)₂, -O(CH₂)₂CF₃, -OCH(CH₂F)₂, -OC(CF₃)₂CH₃ y -OCH(CH₃)CF₂CF₃.

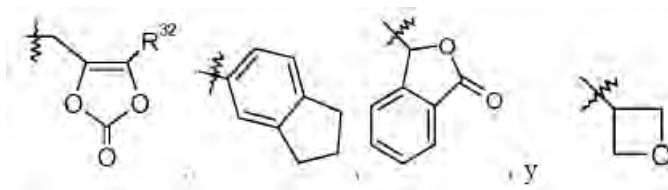
- 5 En una realización, R¹ es -OR⁷; R⁷ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquileno C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileno C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquileno C₁₋₆-NR¹²R¹³, -alquileno C₁₋₆-C(O)R³¹, -alquileno C₀₋₆-morfolinilo, -alquileno C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



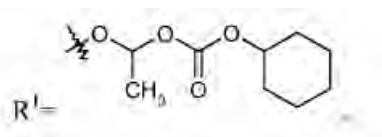
- 10 R¹⁰ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆; -O-cicloalquilo C₃₋₇, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹² y R¹³ son -alquilo C₁₋₆ o se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³¹ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹²R¹³, y R³² es -CH₃. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

- 15 En una realización, R¹ se selecciona de entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹, R⁷ es H, R⁸ es H o -OH y R⁹ es H. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

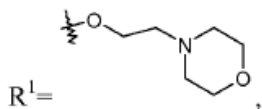
- 20 En otra realización, R¹ es -OR⁷, donde R⁷ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₈, -alquileno C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileno C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileno C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquileno C₁₋₆-NR¹²R¹³, -alquileno C₁₋₆-C(O)R³¹, -alquileno C₀₋₆-morfolinilo; -alquileno C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆;



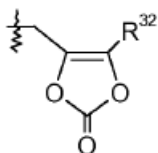
- 25 En otra realización más, R¹ es -NR⁸R⁹; donde R⁸ se selecciona de entre -OC(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶, y R⁹ es H. En otra realización más, R¹ es -NR⁸R⁹, donde R⁸ es H o -OH; y R⁹ es -alquilo C₁₋₆ o -C(O)R¹⁷. En otra realización más, R¹ es -NR⁸R⁹, donde R⁸ se selecciona de entre -OC(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶; y R⁹ es -alquilo C₁₋₆ o -C(O)R¹⁷. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como compuestos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, R¹ es -OR⁷ y R⁷ es -alquileno C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, tal como -O-CH(CH₃)OC(O)-O-ciclohexilo:



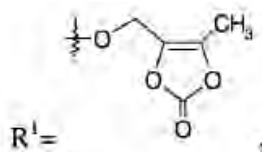
- 35 haciendo el compuesto un éster de cilexetil; o R¹ es -OR⁷ y R⁷ es -alquileno C₀₋₆-morfolinilo tal como -O-(CH₂)₂-morfolinilo:



- 40 haciendo el compuesto un éster de 2-morfolinoetilo o mofetil; o R¹ es -OR⁷ y R⁷ es



tal como -O-CH₂-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:

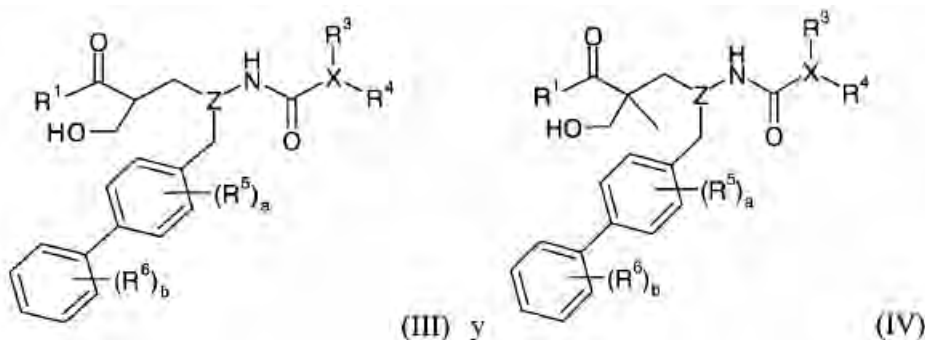


5 haciendo el compuesto un éster de medoxomilo.

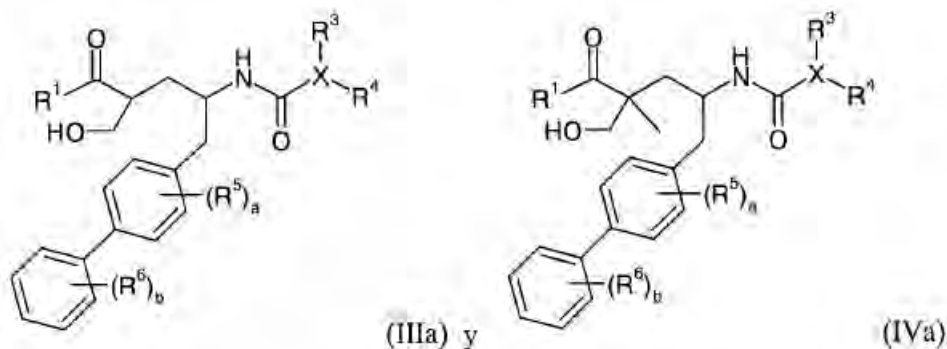
El resto "Z" es -CH- o -N-. En una realización, Z es -CH- y en otra realización Z es -N-.

10 El resto R^{2a} puede ser -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OH)₂, o -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, donde R³⁷ se selecciona de entre H y -CH(CH₃)₂. Como alternativa, R^{2a} se puede tomar conjuntamente con R⁷ para formar -CH₂O-CR¹⁸R¹⁹-. El resto R^{2b} se selecciona de entre H y -CH₃. R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁸ y R¹⁹ se toman conjuntamente para formar =O.

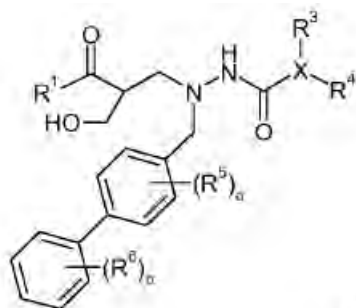
15 En una realización, R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es H. En otra realización, R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es -CH₃. Estas se pueden representar como las fórmulas III y IV, respectivamente:



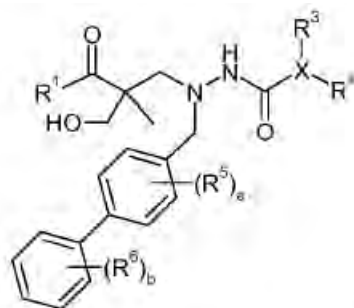
20 En una realización Z es -CH-, R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es H, y en otra realización Z es -CH-, R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es -CH₃. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas IIIa y IVa, respectivamente:



25 En otra realización, Z es -N-, R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es H, y en otra realización Z es -N-, R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es -CH₃. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas IIIb y IVb, respectivamente:



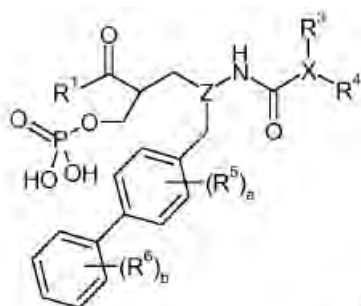
(IIIb) y



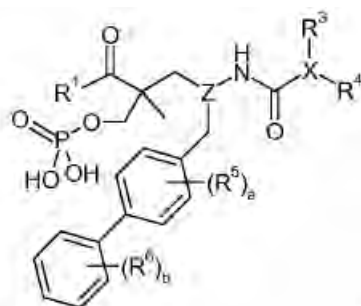
(IVb)

En otra realización, R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y R^{2b} es H. En otra realización, R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y R^{2b} es $-\text{CH}_3$. Estas se pueden representar como las fórmulas V y VI, respectivamente:

5



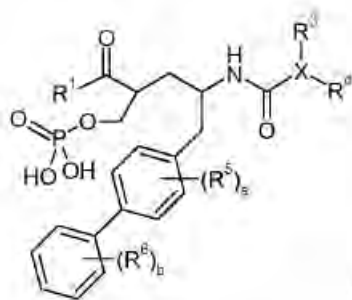
(V) y



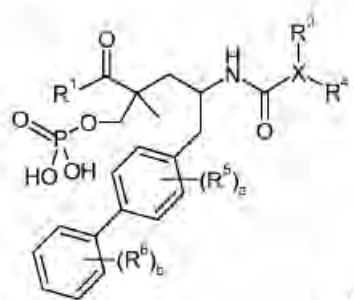
(VI)

En una realización Z es $-\text{CH}-$, R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y R^{2b} es H, y en otra realización Z es $-\text{CH}-$, R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y R^{2b} es $-\text{CH}_3$. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas Va y VIa, respectivamente:

10



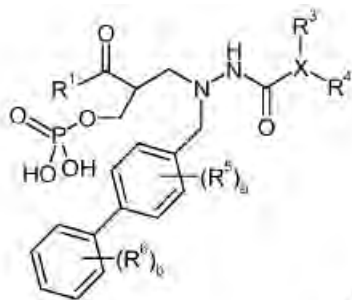
(Va) y



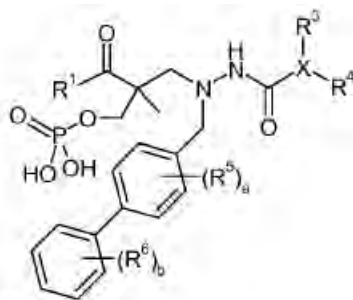
(VIa)

En otra realización, Z es $-\text{N}-$, R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y R^{2b} es H, y en otra realización Z es $-\text{N}-$, R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y R^{2b} es $-\text{CH}_3$. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas Vb y VIb, respectivamente:

15

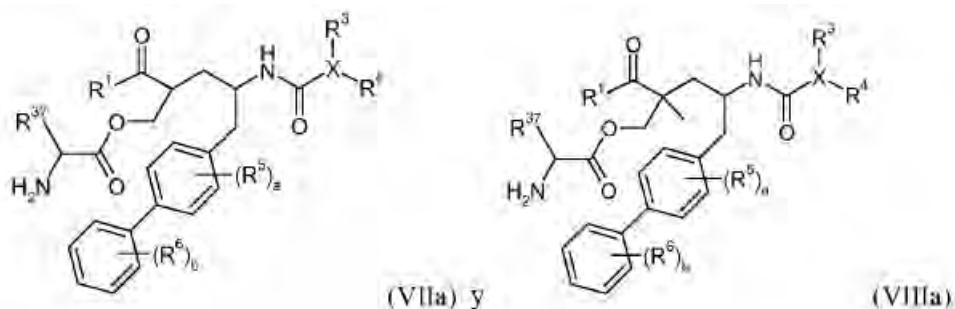


(Vb) y

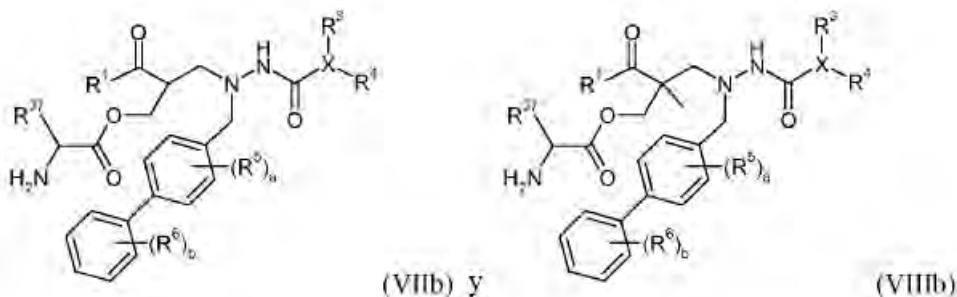


(VIb)

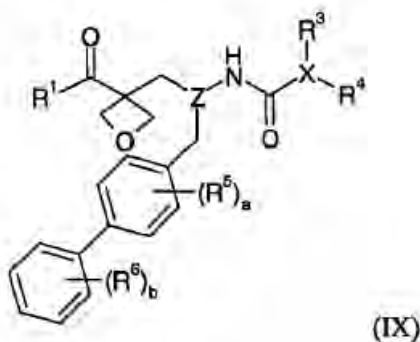
En una realización Z es -CH-, R^{2a} es -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂ y R^{2b} es H, y en otra realización Z es -CH-, R^{2a} es -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂ y R^{2b} es -CH₃. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas VIIa y VIIa, respectivamente:



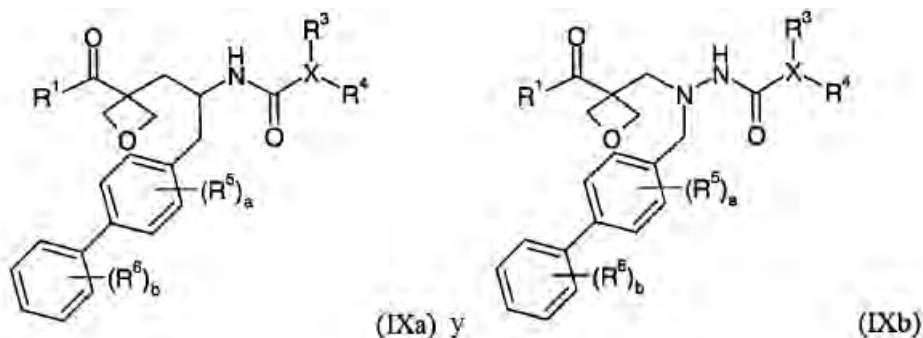
En otra realización, Z es -N-, R^{2a} es -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂ y R^{2b} es H, y en otra realización Z es -N-, R^{2a} es -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂ y R^{2b} es -CH₃. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas VIIb y VIIb, respectivamente:



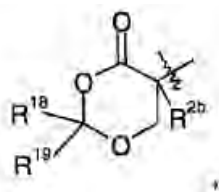
En aún otra realización, los restos R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-O-CH₂-. Esta se puede representar como la fórmula IX:



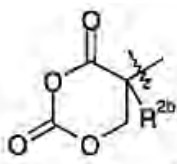
En una realización Z es -CH- y R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-O-CH₂-, y en otra realización Z es -CH- y R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-O-CH₂-. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas IXa y IXb, respectivamente:



En otras realizaciones, R^{2a} se puede tomar conjuntamente con R^7 para formar $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$ -. Cuando R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}$ -, esta realización se puede representar como:

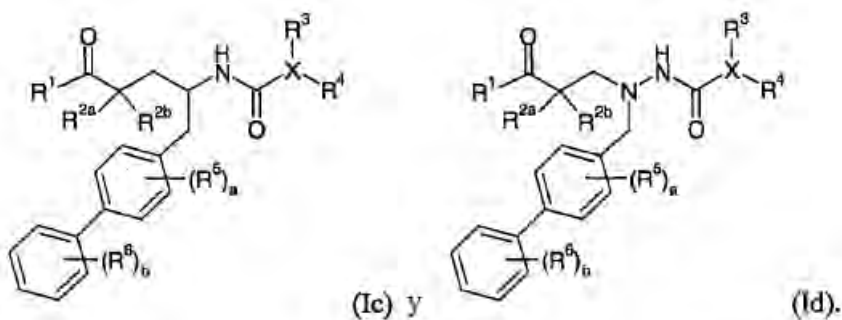


y en una realización, R^{18} y R^{19} son independientemente H o -alquilo C_{1-6} y R^{2b} es $-\text{CH}_3$. Cuando R^{18} y R^{19} se toman conjuntamente para formar $=\text{O}$, esta realización se puede representar como:



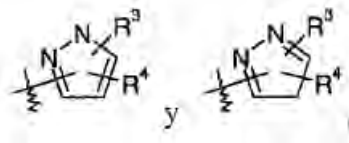
En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como productos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. Algunos compuestos donde R^{2a} es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ también pueden encontrar utilidad como profármacos.

El resto "Z" es $-\text{CH}-$ o $-\text{N}-$, lo que se puede representar como las fórmulas Ic y Id, respectivamente:

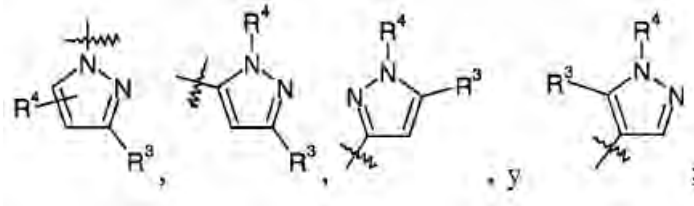


El resto "X" es un -heteroarilo C_{1-9} , y el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del anillo disponible. Se ha de observar que en algunas realizaciones, R^3 y/o R^4 pueden estar ausentes. Cuando está presente, R^3 está en cualquier átomo de carbono disponible. Cuando está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

anillos de pirazol tales como:

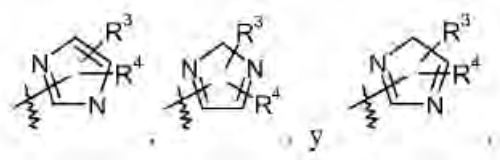


5 ejemplos específicos de los cuales incluyen:



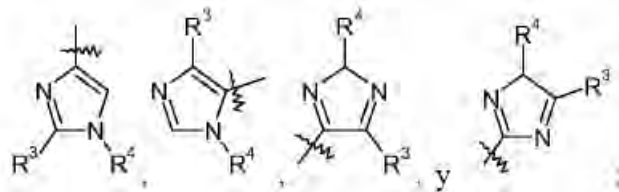
anillos de imidazol tales como:

10



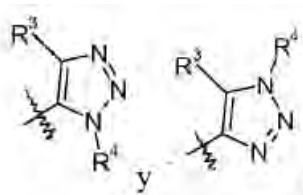
ejemplos específicos de los cuales incluyen:

15



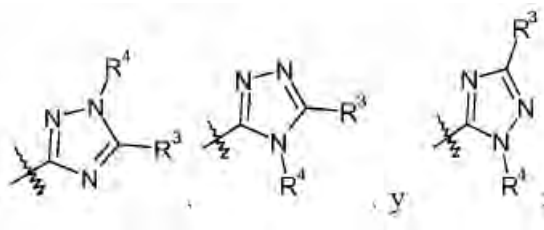
anillos de triazol, incluyendo 1,2,3-triazoles tales como:

20

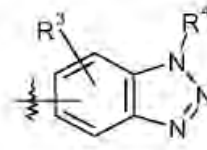


así como 1,2,4-triazoles tales como:

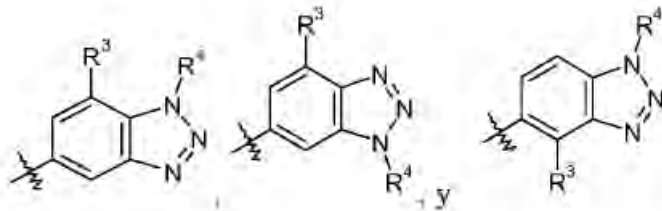
25



anillos de benzotriazol tales como:

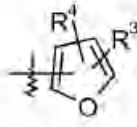


ejemplos específicos de los cuales incluyen:



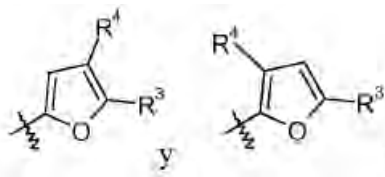
5

anillos de furano:



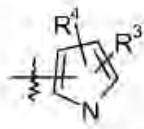
10

ejemplos específicos de los cuales incluyen:



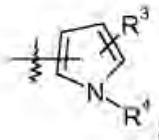
15

anillos de pirrol:

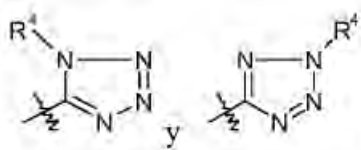


20

ejemplos específicos de los cuales incluyen:

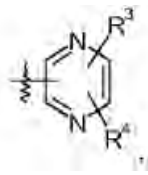


anillos de tetrazol tales como:

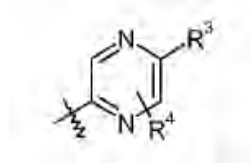


25

anillos de pirazina:

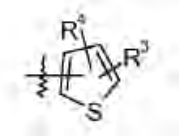


un ejemplo específico de los cuales incluye:



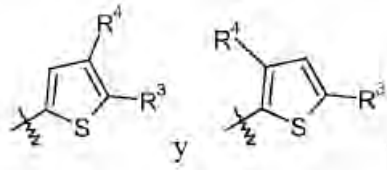
5

anillos de tiofeno:



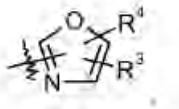
10

ejemplos específicos de los cuales incluyen:



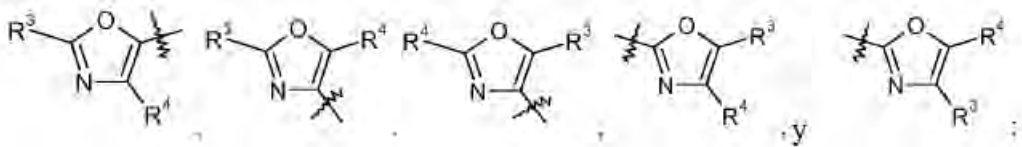
15

anillos de oxazol:

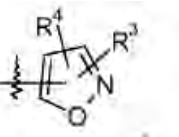


20

ejemplos específicos de los cuales incluyen:

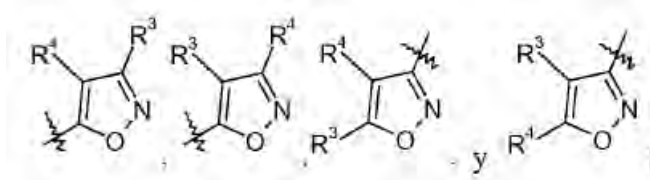


anillos de isoxazol:

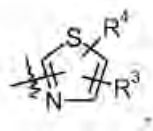


25

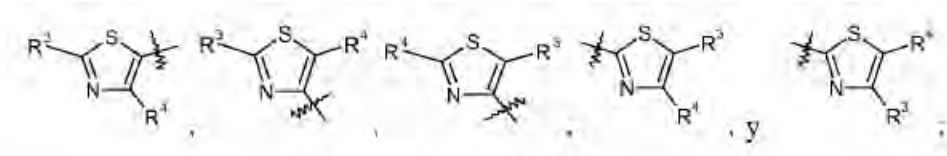
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



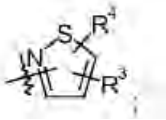
anillos de tiazol:



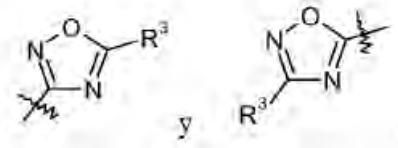
5 ejemplos específicos de los cuales incluyen:



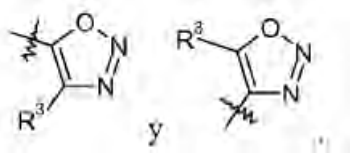
anillos de isotiazol:



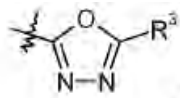
anillos de oxadiazol, incluyendo [1,2,4]oxadiazoles tales como:



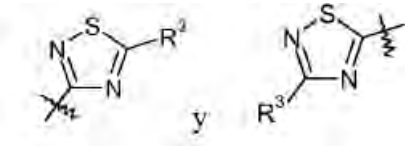
así como [1,2,3]oxadiazoles tales como:



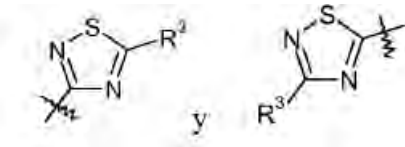
y [1,3,4]oxadiazoles:



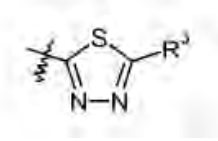
anillos de tiadiazol, incluyendo [1,2,4]tiadiazoles tales como:



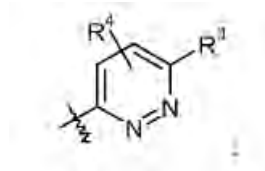
así como [1,2,3]tiadiazoles tales como:



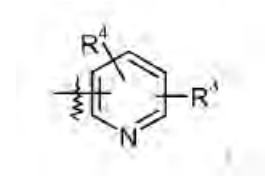
y [1,3,4]tiadiazoles:



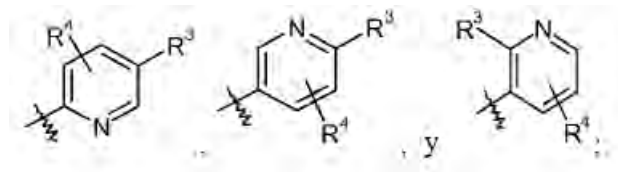
5 anillos de piridazina:



10 anillos de piridina:

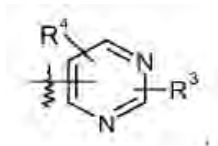


ejemplos específicos de los cuales incluyen:



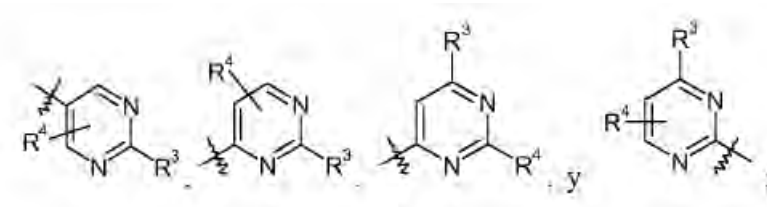
15

anillos de pirimidina:



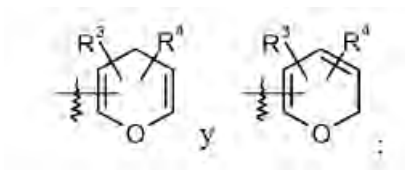
20

ejemplos específicos de los cuales incluyen:



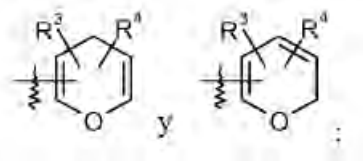
25

anillos de pirano tales como:

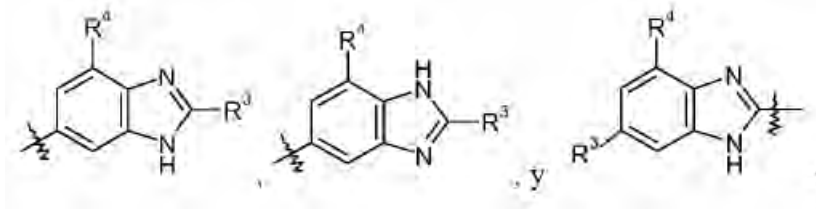


30

anillos de bencimidazol tales como:

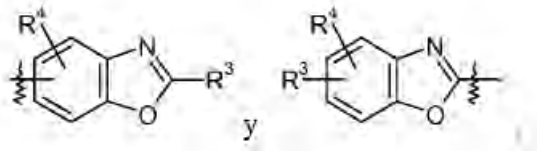


ejemplos específicos de los cuales incluyen:



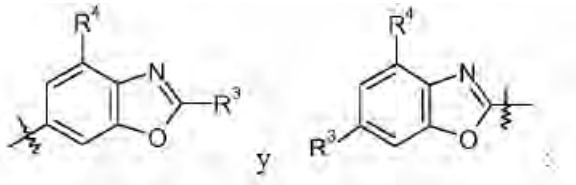
5

anillos de benzoxazol tales como:



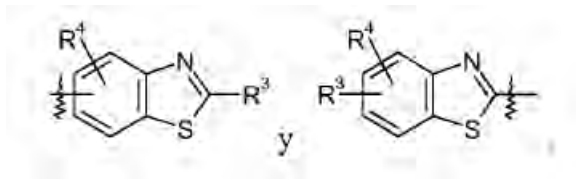
10

ejemplos específicos de los cuales incluyen:



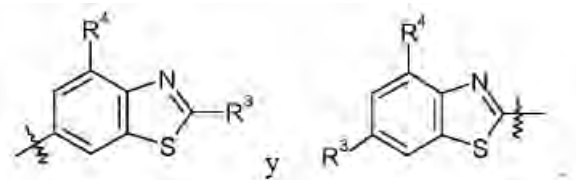
15

anillos de benzotiazol tales como:

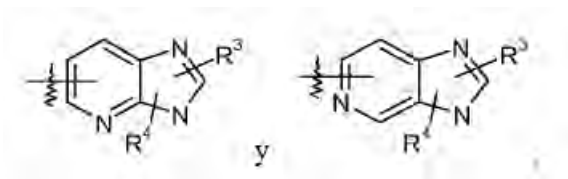


20

ejemplos específicos de los cuales incluyen:

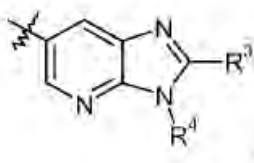


anillos de piridimidazol tales como:

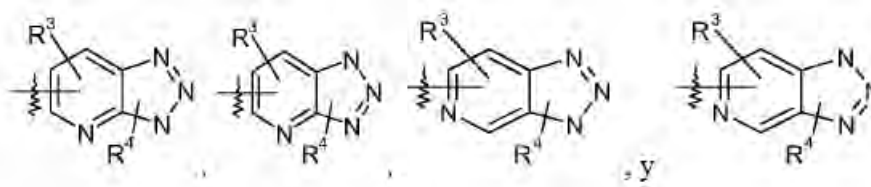


25

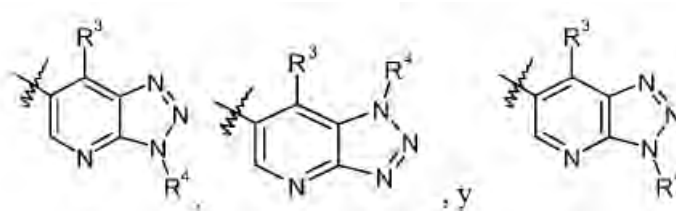
un ejemplo específico de los cuales incluye:



5 y anillos de piridiltriazol tales como:



10 ejemplos específicos de los cuales incluyen:



15 En una realización particular, X se selecciona de entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol y piridiltriazol. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - IX.

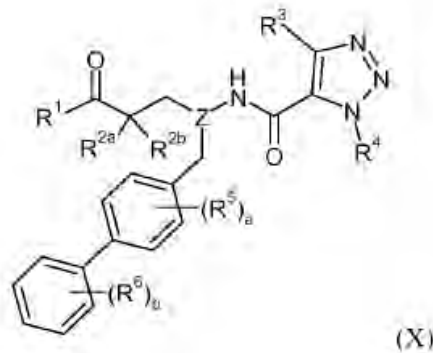
20 Se entiende que algunos anillos -heteroarilo C₁₋₉ pueden existir en una forma tautomérica y que tales formas tautoméricas son parte de la invención y se incluyen en el término "heteroarilo". Por lo tanto, si un compuesto se representa con un anillo -heteroarilo C₁₋₉, se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica, y viceversa, y que ambas formas están cubiertas por la invención.

anillo de -heteroarilo C ₁₋₉	anillo a modo de ejemplo	tautómero o tautómeros a modo de ejemplo
pirazol		
imidazol		
triazol		
oxazol		

anillo de -heteroarilo C ₁₋₉	anillo a modo de ejemplo	tautómero o tautómeros a modo de ejemplo
tiazol		
isotiazol		
oxadiazol		
tiadiazol		
piridazina		

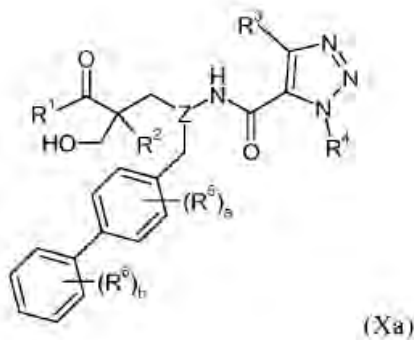
En una realización particular, X se selecciona de entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, oxazol, isoxazol, pirimidina, piridazina, bencimidazol, pirano y piridiltriazol. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - VIII. En aún otra realización X es triazol y, en una realización específica, tienen la fórmula X:

5



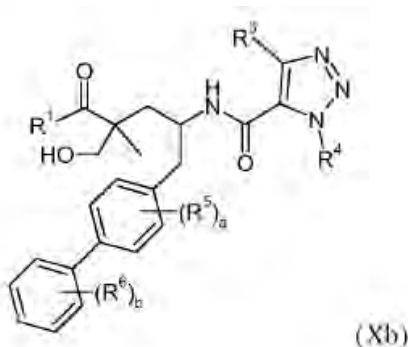
donde Z, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³ - R⁶, a y b son tal como se definen para la fórmula I. En todavía otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Xa:

10



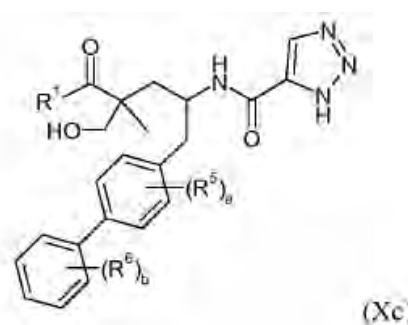
donde Z, R¹, R^{2b}, R³ - R⁶, a y b son tal como se definen para la fórmula I. En todavía otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Xb:

15



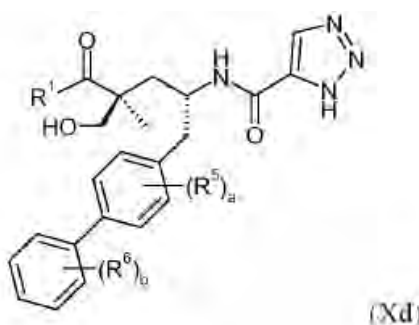
donde R^1 , R^3 - R^6 , a y b, son tal como se define para la fórmula I. En aún otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Xc:

5



donde R^1 , R^5 - R^6 , a y b, son tal como se define para la fórmula I. En aún otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula Xd:

10



donde R^1 , R^5 - R^6 , a y b, son tal como se define para la fórmula I.

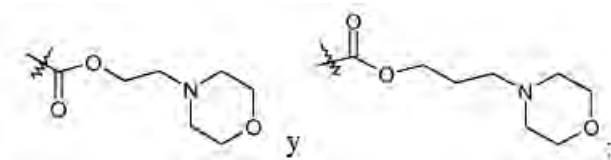
15 El resto R^3 puede estar ausente. Cuando está presente, R^3 está unido a un átomo de carbono en el grupo "X", y se selecciona de entre:

- H;
- halo, por ejemplo, cloro y flúor;
- 20 -alquileo C_{0-5} -OH, por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃ y -C(CH₃)₂-OH;
- NH₂;
- alquilo C_{1-6} , por ejemplo, -CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂ y -(CH₂)₃-CH₃;
- CF₃;
- cicloalquilo C_{3-7} , por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo;
- 25 -alquileo C_{0-2} -O-alquilo C_{1-6} , por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂-OCH₃ y -(CH₂)₂-OCH₃;
- C(O)R²⁰, por ejemplo, -C(O)H y -C(O)CH₃;
- alquileo C_{0-1} -COOR²¹, por ejemplo, -COOH, -CH₂-COOH, -C(O)O-CH₂CH₃, -C(O)O-(CH₂)₂OCH₃
- C(O)OCH₂OC(O)CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₂OC(O)CH₃, -C(O)O-CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₂OC(O)O-CH₃,
- 30 -C(O)O-CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -C(O)O-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo,
- C(O)OCH₂OC(O)O-ciclopropilo, -C(O)O-CH(CH₃)-OC(O)O-ciclohexilo, -C(O)O-CH₂OC(O)O-ciclopentilo,
- C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -C(O)O-CH₂OC(O)O-fenilo, -C(O)O-CH₂-piridina, -C(O)O-CH₂-pirrolidina,

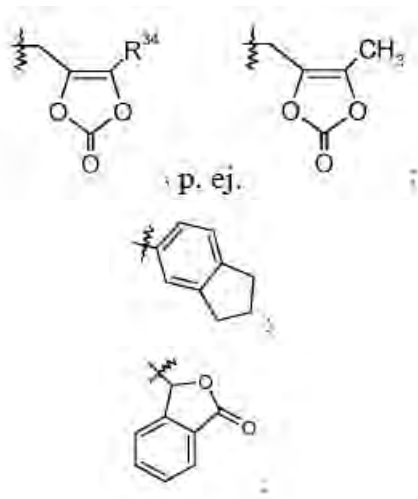
- 5 -C(O)O-(CH₂)₂-morfolinilo, -C(O)O-(CH₂)₃-morfolinilo y -C(O)O-(CH₂)₂-SO₂-CH₃;
 -C(O)NR²²R²³, por ejemplo, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂CH₃, -C(O)NH-CH₂COOH,
 -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -C(O)NH-ciclopropilo, -C(O)NH-(CH₂)₂-imidazolilo, -C(O)N(CH₃)-
 CH₂CH(CH₃)₂ y -C(O)N(CH₃)[(CH₂)₂OCH₃];
 -NHC(O)R²⁴, por ejemplo, -NHC(O)-CH₂CH₃, -NHC(O)-(CH₂)₃CH₃, -NHC(O)O-CH₂CH₃, -NHC(O)-CH₂-OCH₃,
 -NHC(O)-2-metoxifenilo, -NHC(O)-2-clorofenilo y -NHC(O)-2-piridina;
 =O;
 -NO₂;
 -C(CH₃)=N(OH);
 10 fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -
 CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ y fenilo (por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-
 trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-NHC(O)CH₃-fenilo, 4-clorofenilo,
 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxi, 5-
 fluorofenilo y 3,4-diclorofenilo);
 15 naftalenilo;
 piridinilo;
 pirazinilo;
 pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;
 tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo (por ejemplo, cloro);
 20 furanilo; y
 -CH₂-morfolinilo.

El resto R²⁰ se selecciona de entre H y -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃). El resto R²¹ se selecciona de entre:

- 25 H;
 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂CH₃;
 -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀;
 -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridina;
 -cicloalquilo C₃₋₇;
 30 -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃;
 -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃,
 -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-
 ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)-O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo y
 -CH₂OC(O)O-fenilo;
 35 -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, por ejemplo, -CH₂-pirrolidina;
 -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³;
 -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo;



- 40 -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂-SO₂-CH₃;



45

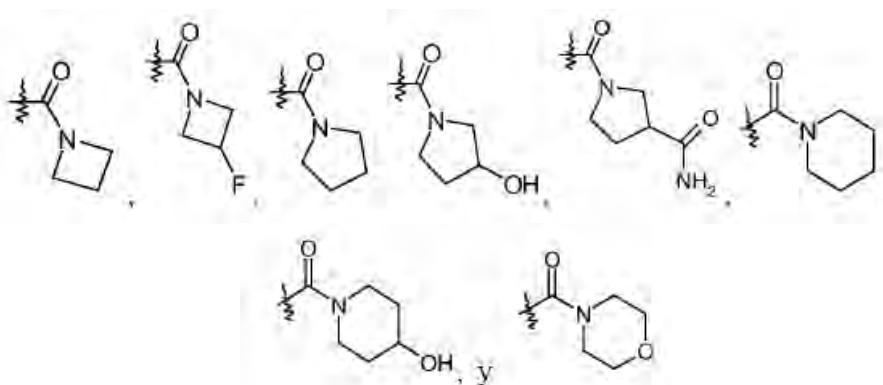
y



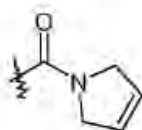
5 Los restos R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de entre:

- 10 H;
 -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, $-CH_3$ y $-(CH_2)_2CH_3$;
 $-CH_2COOH$;
 $-(CH_2)_2OH$;
 $-(CH_2)_2OCH_3$;
 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$;
 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$;
 15 -alquileo C_{0-1} -cicloalquilo C_{3-7} , por ejemplo, ciclopropilo y $-CH_2$ -ciclopropilo; y
 $-(CH_2)_2$ -imidazolilo.

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



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



30 El resto R^{24} se selecciona de entre:

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

R^{25} se selecciona de entre:

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

- CH(NH₂)CH₂COOCH₃.

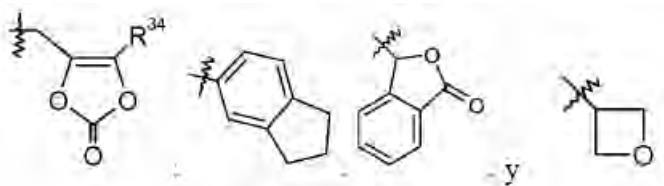
R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo, o R²⁷ y R²⁸ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³³ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR²⁷R²⁸; y R³⁴ es -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃ y -C(CH₃)₃) o -alquilenilo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀.

Además, cada grupo alquilo en R³ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R³ es -alquilenilo C₀₋₁-COOR²¹ y R²¹ es -alquilo C₁₋₆, R³ también puede ser un grupo tal como -COOCH(CH₃)CF₃, -COOCH₂CF₂CF₃, -COOCH(CF₃)₂, -COO(CH₂)₂CF₃, -COOCH(CH₂F)₂, -COOC(CF₃)₂CH₃ y -COOCH(CH₃)CF₂CF₃.

En una realización, R³ se selecciona de entre H; halo; -alquilenilo C₀₋₅-OH; -alquilo C₁₋₆; -C(O)R²⁰; -alquilenilo C₀₋₁-COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; fenilo sustituido con un halo; y piridinilo; R²⁰ es -alquilo C₁₋₆; R²¹ es H; y R²² y R²³ se seleccionan independientemente de entre -alquilo C₁₋₆; -(CH₂)₂OCH₃; y -cicloalquilo C₃₋₇; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

En una realización, R³ está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquilenilo C₀₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₇; -alquilenilo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)R²⁰; -alquilenilo C₀₋₁-COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; -NHC(O)R²⁴; =O; -NO₂; -C(CH₃)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y -CH₂-morfolinilo; y R²¹ es H. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

En otra realización, R³ es -alquilenilo C₀₋₁-COOR²¹ y R²¹ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilenilo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilenilo C₁₋₆-OC(O)R²⁵; -alquilenilo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquilenilo C₁₋₆-C(O)³³, -alquilenilo C₀₋₆-morfolinilo, -alquilenilo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como compuestos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

El resto R⁴ puede estar ausente. Cuando está presente, R⁴ está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno en el grupo "X", y se selecciona de entre:

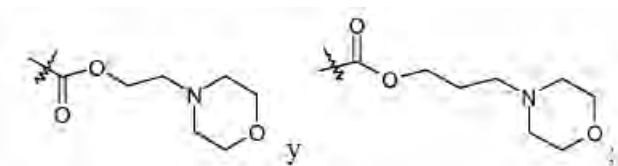
H;
 -OH;
 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃;
 -alquilenilo C₁₋₂-COOR³⁵, por ejemplo, -CH₂COOH y -(CH₂)₂-COOH;
 -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
 -OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, por ejemplo, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
 -OCH₂OC(O)CH₃;
 -CH₂OP(O)(OH)₂;
 -CH₂CH(OH)CH₂OH;
 -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆;
 piridinilo; y

fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃ (por ejemplo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro, 5-fluorofenilo, 3-trifluorometoxi, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilsulfanilo, 4-clorofenilo, 2,6-difluoro, 4-clorofenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-cloro, 5-fluorobencilo, 3-cloro, 5-fluorobencilo, 2-fluoro, 4-clorobencilo, 3-cloro, 4-fluorobencilo, 3-OCF₃, 4-clorobencilo, 3-SCF₃, 4-clorobencilo, 2,6-difluoro, 3-clorobencilo, 2,6-difluoro, 4-clorobencilo y 2,3,5,6-tetrafluoro, 4-metoxibencilo).

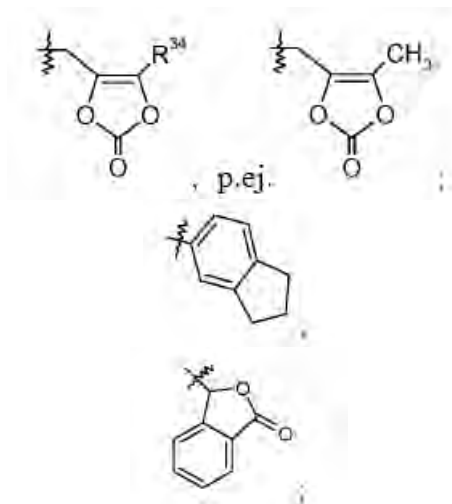
El resto R³⁵ se selecciona de entre:

H;
 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂CH₃;
 -alquilenilo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀;

- alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridina;
- cicloalquilo C₃₋₇;
- [(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃;
- alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)OC(O)-O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo y -CH₂OC(O)O-fenilo;
- alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, por ejemplo, -CH₂-pirrolidina;
- alquileo C₁₋₆-C(O)R³³;
- alquileo C₀₋₆-morfolinilo, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo;



- alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂-SO₂-CH₃;



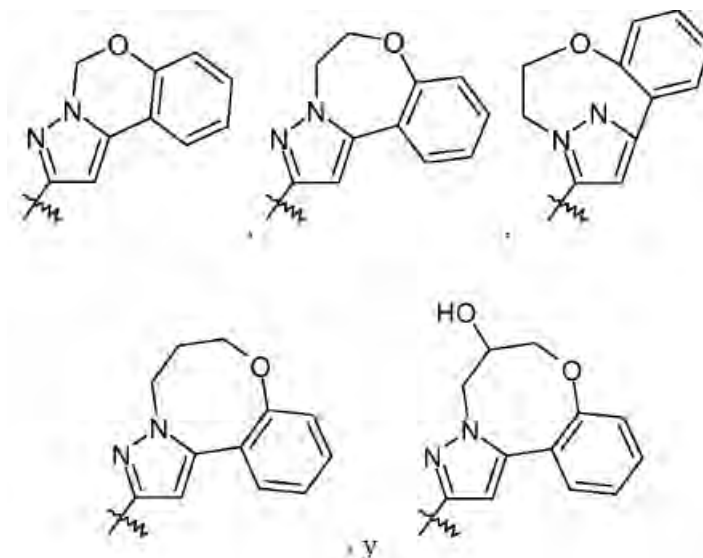
y



Los restos R²⁵, R²⁷, R²⁸, R³³ y R³⁴ se definen como anteriormente. El resto R³⁶ se selecciona de entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo.

Además, cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R⁴ es -alquileo C₁₋₂-COOR³⁵ y R³⁵ es -alquilo C₁₋₆, R⁴ también puede ser un grupo tal como -COOCH(CH₃)CF₃, -COOCH₂CF₂CF₃, -COOCH(CF₃)₂, -COO(CH₂)₂CF₃, -COOCH(CH₂F)₂, -COOC(CF₃)₂CH₃ y -COOCH(CH₃)CF₂CF₃.

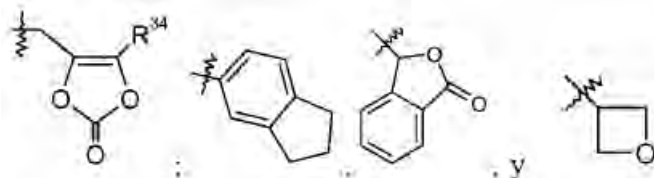
El resto R⁴ también se puede tomar conjuntamente con R³ para formar -fenileno-O-(CH₂)₁₋₁₋ o -fenileno-O-CH₂-CHOH-CH₂-. Únicamente con fines de ilustración, estas realizaciones se representan a continuación con X siendo pirazol. Se entiende que también se pueden usar otros grupos X.



5 En otra realización particular, R^4 se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C_{1-6} , $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} y bencilo. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

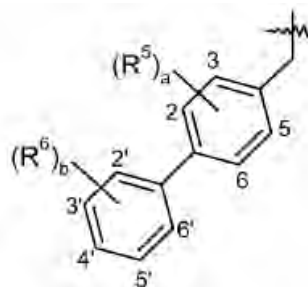
10 En una realización, R^4 está ausente o se selecciona de entre H; -OH; -alquilo C_{1-6} ; -alquileno $C_{1-2}-COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$,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

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



20 En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como compuestos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X.

La numeración para los grupos R^5 y R^6 es tal como sigue a continuación:

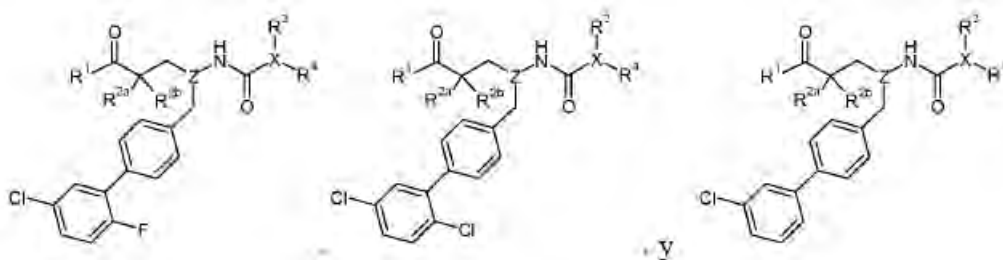


25 El número entero "a" es 0 o 1. El resto R^5 , cuando está presente, se selecciona de entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$. En una realización, a es 0. En otra realización, a es 1 y R^5 es halo, tal como 3-cloro o 3-fluoro. El número entero "b" es 0 o un número entero de 1 a 3. El resto R^6 , cuando está presente, se selecciona independientemente de entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$. En una realización, b es 0. En otra realización, b es 1 y R^6 se selecciona de entre Cl, F, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$, tal como 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi, o 3'-

30

trifluorometilo. En otra realización, b es 1 y R⁶ es halo, CH₃, o -OCH₃, tal como 3'-cloro, 3'-metilo o 2'-metoxi. En una realización, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-difluoro, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi-5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-difluoro, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-fluoro, 2'-hidroxi-5'-fluoro, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro, o 2'-hidroxi-3'-cloro; y en otra realización, b es 2 y cada R⁶ es independientemente halo, por ejemplo, 2'-fluoro-5'-cloro y 2',5'-dicloro. En otra realización, b es 3 y cada R⁶ es independientemente halo o -CH₃, tal como 2'-metil-3',5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En otra realización más, a es 1 y b es 1 y R⁵ y R⁶ son independientemente halo, por ejemplo, 3-cloro y 3'-cloro. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas III - X. De particular interés son los compuestos de las fórmulas:

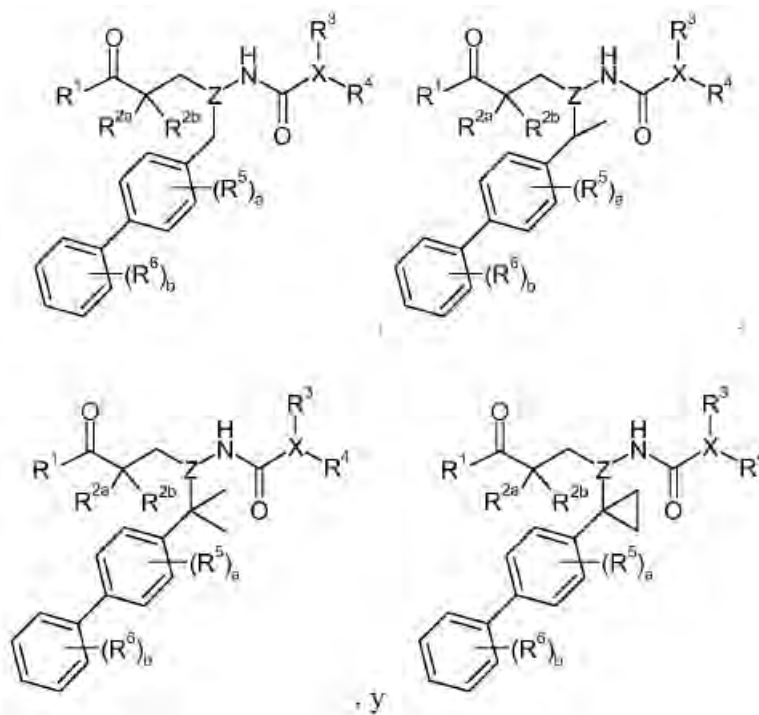
5



10

El conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo. Por ejemplo, en una realización, el conector de metileno en el bifenilo está sin sustituir; en otra realización, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃); y en otra realización más, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con dos grupos -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, dos grupos -CH₃); en otra realización, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo ciclopropilo. Estas realizaciones se representan, respectivamente, como:

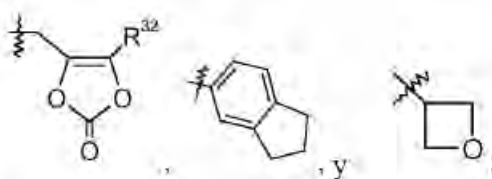
15



20

En otra realización, R¹ es -OR⁷; R⁷ se selecciona de entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquileno C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileno C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquileno C₁₋₆-NR¹²R¹³, -alquileno C₁₋₆-C(O)R³¹, -alquileno C₀₋₆-morfolinilo, -alquileno C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,

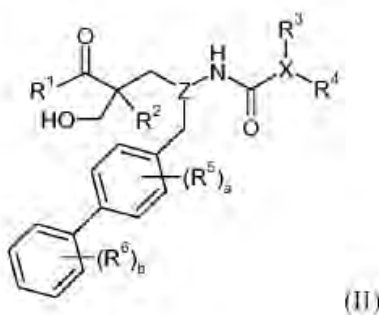
25



5 R^{10} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} ; -O-cicloalquilo C_{3-7} , -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} ; R^{12} y R^{13} son -alquilo C_{1-6} o se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R^{31} se selecciona de entre -O-alquilo C_{1-6} , -O-bencilo y -NR¹²R¹³; y R^{32} es -CH₃; R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es H; o R^{2a} se selecciona de entre -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OH)₂ y -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, R^{2b} es -CH₃ y R^{37} es -CH(CH₃)₂; o R^{2a} se toma conjuntamente con R^1 para formar -CH₂₀-CR¹⁸R¹⁹-, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de entre H y -alquilo C_{1-6} y R^{2b} es -CH₃; Z es -CH-; X se selecciona de entre pirazol, triazol, benzotriazol, oxazol, isoxazol, pirimidina, bencimidazol y piridiltriazol; R^3 se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; -alquilo C_{1-6} ; -C(O)R²⁰; -alquileo C_{0-1} -COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; fenilo sustituido con un halo; y piridinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6} ; R^{21} es H; y R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de entre -alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂OCH₃ y -cicloalquilo C_{3-7} ; o R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un heterociclo -C₃₋₅ saturado; R^4 se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C_{1-6} , -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} y bencilo; a es 0; b es 0 o b es 1 y R^6 es halo; y el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃.

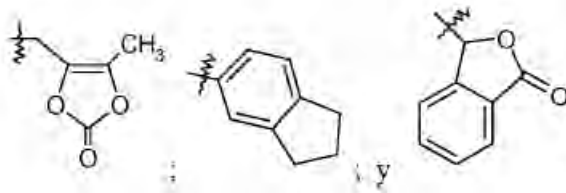
15 En aún otra realización, X se selecciona de entre pirazol, triazol, benzotriazol, oxazol, isoxazol y pirimidina; R^3 se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{0-1} -COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; fenilo sustituido con un halo; y piridinilo; R^{21} es H; R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un heterociclo -C₃₋₅ saturado; R^4 se selecciona de entre H y -OH; a es 0; b es 0 o b es 1 y R^6 es halo; y el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃.

20 Un grupo particular de compuestos de la fórmula I son los que se divulgan en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/443.827, presentado el 17 de febrero de 2011. Este grupo incluye los compuestos de la fórmula II:



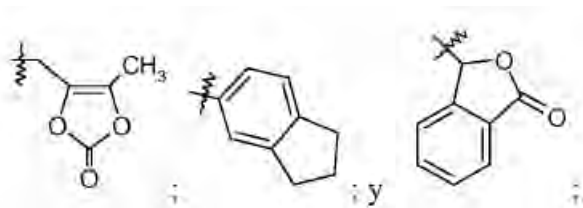
25 donde: R^1 se selecciona de entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹; R^7 se selecciona de entre H; -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{1-3} -arilo C_{6-10} ; -alquileo C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} ; -cicloalquilo C_{3-7} ; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileo C_{1-6} -OC(O)R¹⁰; -CH₂-piridina; -CH₂-pirrolidina; -alquileo C_{0-6} -morfolina; -alquileo C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ;

30



35 donde R^{10} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, -O-fenilo, -NR¹²R¹³ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-; R^8 se selecciona de entre H; -OH; -OC(O)R¹⁴; -CH₂COOH; -O-bencilo; piridinilo; y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶; donde R^{14} se selecciona de entre H, -alquilo C_{1-6} , -arilo C_{6-10} , -OCH₂-arilo C_{6-10} , -CH₂₀-arilo C_{6-10} y -NR¹⁵R¹⁶; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de entre H y -alquilo C_{1-4} ; R^9 se selecciona de entre H; -alquilo C_{1-6} ; y -C(O)R¹⁷; donde R^{17} se selecciona de entre H; -alquilo C_{1-6} ; -cicloalquilo C_{3-7} ; -arilo C_{6-10} ; y -heteroarilo C_{1-9} ; R^2 es H o -CH₃; Z se selecciona de entre -CH- y -N-; X es un -heteroarilo C_{1-9} o un -heterociclo C_{3-5} parcialmente insaturado; R^3 está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; -NH₂; -alquilo C_{1-6} ; -CF₃; -cicloalquilo C_{3-7} ; -alquileo C_{0-1} -O-alquilo C_{1-6} ; -C(O)R²⁰; -alquileo C_{0-1} -C(O)OR²¹; -C(O)NR²²R²³; -NHC(O)R²⁴; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre halo, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ y fenilo; naftilo; piridina; pirazina; pirazol opcionalmente sustituido con metilo; tiofeno opcionalmente sustituido con metilo; y furano; y R^3 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono; R^{20} se selecciona de entre H y -alquilo C_{1-6} ; R^{21} se selecciona de entre H; -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{1-3} -arilo C_{6-10} ; -alquileo C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} ; -cicloalquilo C_{3-7} ; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileo C_{1-6} -OC(O)R²⁵; -CH₂-piridina; -CH₂-pirrolidina; -alquileo C_{0-6} -morfolina; -alquileo C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ;

45



donde R^{25} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, -O-fenilo, $-NR^{27}R^{28}$ y $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$; y R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o R^{27} y R^{28} se toman conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_{3-6}$; R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de entre H; -alquilo C_{1-6} ; $-\text{CH}_2\text{COOH}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; -cicloalquilo C_{3-7} ; y $-(\text{CH}_2)_2$ -imidazol; o R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con -OH, -COOH, o -CONH₂; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R^{24} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{0-1} -O-alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con -OCH₃; y -heteroarilo C_{1-9} ; R^4 está ausente o se selecciona de entre H; -alquilo C_{1-6} ; y fenilo o bencilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo, -COOH, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R^4 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno; a es 0 o 1; R^5 es halo, -CH₃, o -CF₃; y b es 0 o 1; R^6 es halo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, compuestos particulares de la fórmula I que son de interés incluyen los expuestos en los Ejemplos posteriores, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos que se exponen en los Ejemplos, o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida que conocen los expertos habituales en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que se pueden preparar de forma similar otras realizaciones de la invención usando métodos iguales o similares o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos habituales en la materia. También se entenderá que donde se dan condiciones de proceso habituales o preferentes (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. En algunos casos, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y no se toma ninguna medida real de temperatura. Se entiende que se puede tomar la temperatura ambiente para que indique una temperatura dentro del intervalo asociado habitualmente a la temperatura ambiente en un ambiente de laboratorio, y estará por lo general en el intervalo de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 30 °C. En otros casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y se midió y se registró la temperatura real. Aunque las condiciones óptimas de reacción variarán por lo general dependiendo de diversos parámetros de reacción tales como los reactantes particulares, los disolventes y las cantidades usadas, los expertos habituales en la materia pueden determinar fácilmente condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización de rutina.

Además, como entenderán los expertos en la materia, pueden ser necesarios o deseables grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La selección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales se conocen bien en la técnica. Si se desea, se pueden usar otros grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006, y las referencias citadas en el mismo.

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

Se usan técnicas y reactivos de desprotección convencionales para retirar los protectores, y pueden variar dependiendo del grupo que se usa. Por ejemplo, se usa habitualmente hidróxido sódico o de litio cuando el grupo protector de carboxi es metilo, se usa habitualmente un ácido tal como TFA o HCl cuando el grupo protector de carboxi es etilo o *t*-butilo, y se puede usar H₂/Pd/C cuando el grupo protector de carboxi es bencilo. Un grupo protector de amino BOC se puede retirar usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo protector de amino Cbz se puede retirar empleando condiciones de hidrogenación catalítica tales como H₂ (1 atm) y Pd al 10 %/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C"). H₂/Pd/C se usa habitualmente cuando el grupo protector de hidroxilo es bencilo, mientras que se usa habitualmente NaOH cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo acilo.

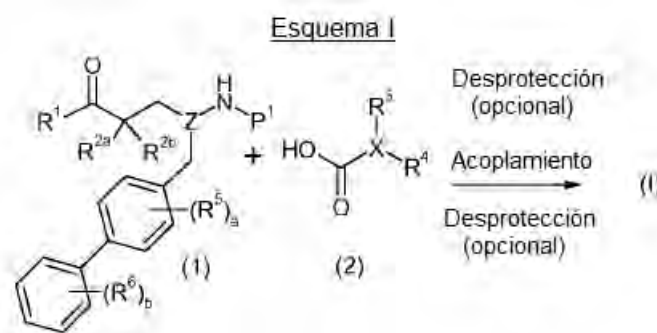
Algunas bases adecuadas para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butóxido potásico, e hidruros metálicos.

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

Algunos reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio hexafluorofosfato) (HCTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y similares. Algunas reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en un diluyente inerte en presencia de una base tal como DIPEA, y se llevan a cabo en condiciones convencionales de formación de enlace amida.

Todas las reacciones se llevan a cabo por lo general a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78 °C a 100 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden supervisar mediante el uso de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y/o LCMS hasta su finalización. Las reacciones se pueden completar en minutos, o pueden llevar horas, por lo general 1 - 2 horas y hasta 48 horas. Después de la finalización, la mezcla resultante o el producto de reacción se puede tratar adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o el producto de reacción se puede someter a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o reparto (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5 % en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl₃, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, Na₂CO₃ (5 %), CHCl₃ o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, o al vacío); filtrado; cristalización (por ejemplo, en EtOAc y hexanos); concentración (por ejemplo, al vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa o cristalización).

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



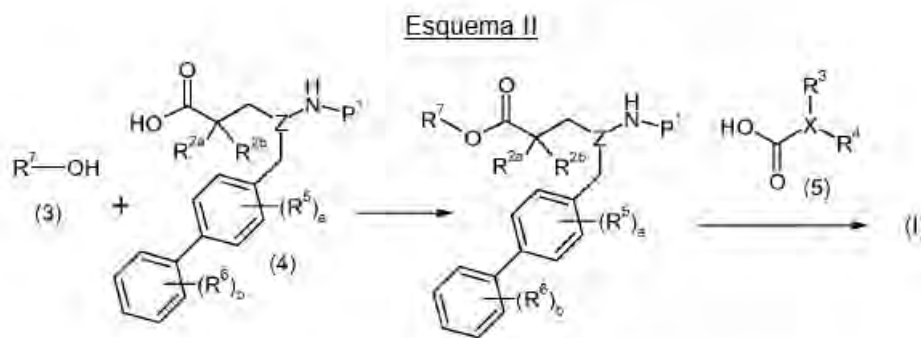
El proceso comprende la etapa de acoplar el compuesto 1 al compuesto 2, donde R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³ - R⁶, X, Z, a y b son tal como se definen para la fórmula I y P¹ es H o un grupo protector de amino adecuado, del que algunos ejemplos incluyen, *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo. Cuando P¹ es un grupo protector de amino, el proceso comprende además desproteger el compuesto de la fórmula 1, antes o *in situ* de la etapa de acoplamiento.

En los casos en los que R¹ es un grupo tal como -OCH₃ o -OCH₂CH₃, la etapa de acoplamiento se puede seguir de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de la fórmula I donde R¹ es un grupo tal como -OH. De ese modo, un método de preparación de los compuestos de la invención implica acoplar los compuestos 1 y 2, con

una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

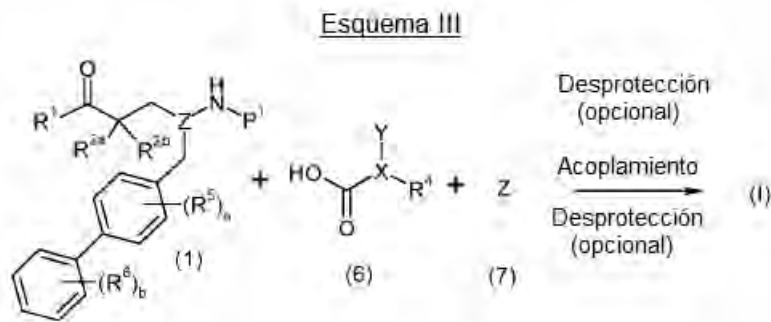
5 Los métodos de preparación del compuesto 1 se describen en los Ejemplos. El compuesto 2 está generalmente disponible en el mercado o se puede preparar usando procedimientos que se conocen en la técnica.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, también se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema II:



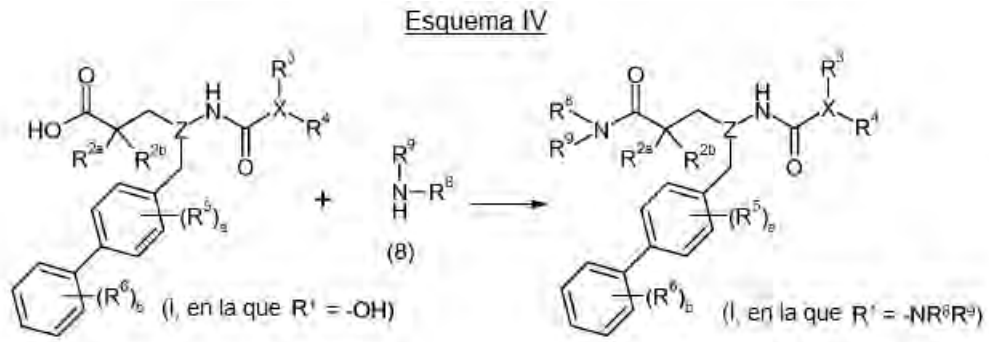
10 En este método, el compuesto 3 se acopla al compuesto 4, se desprotege la amina y a continuación el compuesto intermedio se acopla a 5 para formar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos de preparación del compuesto 4 se describen en los Ejemplos. Los compuestos 3 y 5 están generalmente disponibles en el mercado o se pueden preparar usando procedimientos que se conocen en la técnica.

15 Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, también se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema III:



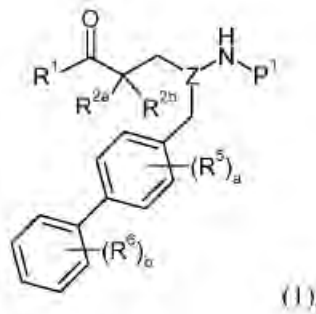
25 En la primera etapa, el compuesto 1 se acopla al compuesto 6 y el compuesto 6 se acopla al compuesto 7, donde Y y Z reaccionan *in situ* para formar el resto R³. Por ejemplo, cuando R³ es -C(O)NR²²R²³, Y es -COOH y Z es HNR²²R²³. Como alternativa, el compuesto 6 se acopla en primer lugar al compuesto 7, y el compuesto resultante se acopla a continuación al compuesto 1. Al igual que en el Esquema I, en los casos en los que R¹ es un grupo tal como -OCH₃ o -OCH₂CH₃, la etapa de acoplamiento puede estar seguida de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de la fórmula I donde R¹ es un grupo tal como -OH. De ese modo, un método de preparación de los compuestos de la invención implica acoplar los compuestos 1, 2 y 3, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos 6 y 7 están generalmente disponibles en el mercado o se pueden preparar usando procedimientos que se conocen en la técnica.

35 Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, también se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema IV:

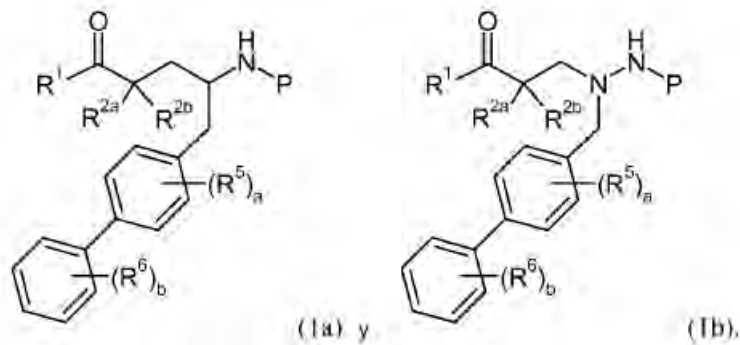


De nuevo, esta es una reacción de acoplamiento convencional entre un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es $-OH$ y el compuesto 8, para producir un compuesto de la fórmula I, donde R^1 es $-NR^8R^9$.

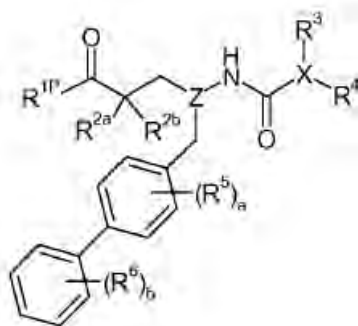
5 Se cree que ciertos compuestos intermedios descritos en el presente documento son nuevos y, por lo tanto, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención incluyendo, por ejemplo, los compuestos de la fórmula 1, o una sal de los mismos:



10 donde P^1 es H o un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^5 , R^6 , Z, a y b son tal como se definen para la fórmula I. En una realización específica Z es $-CH-$ y en otra realización específica Z es $-N-$. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas 1a y 1b, respectivamente:

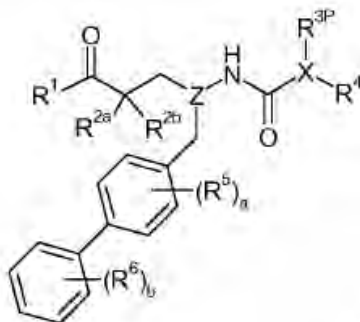


20 Otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 9 o una sal del mismo:



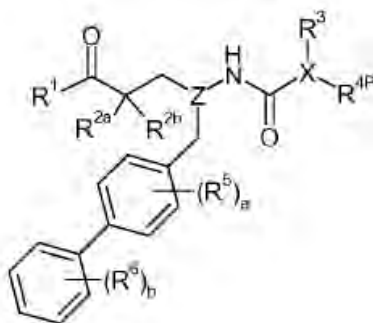
(9),

donde R^{1P} se selecciona de entre $-O-P^3$, $-NHP^2$ y $-NH(O-P^4)$; donde P^2 es un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} -sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. Otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 10 o una sal del mismo:



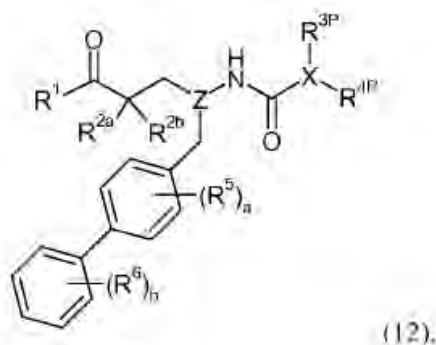
(10),

donde R^{3P} se selecciona de entre -alquileo $C_{0-5}-O-P^4$, -alquileo $C_{0-1}-COO-P^3$ y fenilo sustituido con $-O-P^4$; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} -sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. Aún otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 11 o una sal del mismo:



(11),

donde R^{4P} se selecciona de entre $-O-P^4$, -alquileo $C_{1-2}-COO-P^3$; y fenilo o bencilo sustituido con $-COO-P^3$; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} -sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^5 , R^6 , a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. Otro compuesto intermedio más de la invención tiene la fórmula 12 o una sal del mismo:



donde R^{3P} se selecciona de entre -alquileo C₀₋₅-O-P⁴, -alquileo C₀₋₁-COO-P³ y fenilo sustituido con -O-P⁴; R^{4P} se selecciona de entre -O-P⁴, -alquileo C₁₋₂-COO-P³, y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P³; P³ es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P⁴ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre -alquilo C₁₋₆, trialquil C₁₋₆-sililo, -alcanoilo C₁₋₆, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R¹, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. De ese modo, otro método de preparación de los compuestos de la invención implica desproteger un compuesto de la fórmula 1, 9, 10, 11, 12, o una sal del mismo.

Detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o compuestos intermedios de los mismos se describen en los Ejemplos que se exponen posteriormente.

UTILIDAD

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

Otra medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición aparente (Cl₅₀), que es la concentración molar de compuesto que da como resultado la inhibición semimáxima de conversión de sustrato mediante la enzima NEP. El valor de pCl₅₀ es el logaritmo negativo en base 10 de Cl₅₀. Los compuestos de la invención que son de interés particular, incluyen los que exhiben un pCl₅₀ para NEP mayor o igual a aproximadamente 5,0. Los compuestos de interés también incluyen los que tienen un pCl₅₀ para NEP ≥ aproximadamente 6,0 o un pCl₅₀ para NEP ≥ aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés tienen un pCl₅₀ para NEP dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 - 10,0; y en otra realización, dentro del intervalo de aproximadamente 8,0 - 11,0, tal como dentro del intervalo de aproximadamente 8,0 - 10,0.

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

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

Existen numerosos ensayos *in vivo* que se pueden usar para determinar otras utilidades de los compuestos de la invención. El modelo de rata espontáneamente hipertensa (SHR) consciente es un modelo de hipertensión dependiente de renina, y se describe en el Ensayo 3. Véanse también Intengan y col. (1999) *Circulation* 100 (22): 2267 - 2275 y Badyal y col. (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35: 349 - 362. El modelo de rata de acetato de desoxicorticosterona-sal (DOCA-sal) es un modelo de hipertensión dependiente de volumen que es útil para medir la actividad de NEP, y se describe en el Ensayo 4. Véanse también Trapani y col. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14: 419 - 424, Intengan y col. (1999) *Hypertension* 34 (4): 907 - 913 y Badyal y col. (2003) véase anteriormente. El modelo DOCA-sal es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para reducir la presión sanguínea así como para medir la capacidad del compuesto de ensayo para prevenir o retrasar un aumento en la presión sanguínea. El modelo de rata hipertensa sensible a sal de Dahl (DSS) es un modelo de hipertensión que es sensible a la salud de la dieta (NaCl), y se describe en el Ensayo 5. Véase también Rapp (1982) *Hypertension* 4: 753 - 763. El modelo de monocrotalina de rata de hipertensión pulmonar arterial descrito, por ejemplo, en Kato y col. (2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51 (1): 18 - 23, es un predictor fiable de eficacia clínica para el tratamiento de hipertensión pulmonar arterial. Los modelos animales de insuficiencia cardíaca incluyen el modelo de rata DSS para insuficiencia cardíaca y el modelo de fistula aortocava (derivación AV), el último de los cuales se describe, por ejemplo, en Norling y col. (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7: 1038 - 1044. Otros modelos de animales, tales como los ensayos de placa caliente, golpe en la cola y formalina, se pueden usar para medir las propiedades analgésicas de los compuestos de la invención, así como el modelo de ligadura de nervio espinal (SNL) de dolor neuropático. Véase, por ejemplo, Malmberg y col. (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1 - 8.9.15.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la enzima NEP en cualquiera de los ensayos enumerados anteriormente, o los ensayos de naturaleza similar. De ese modo, los ensayos mencionados anteriormente son útiles en la determinación de la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensivos o agentes antidiarreicos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención se pueden demostrar usando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de la fórmula I pueden ser fármacos activos así como profármacos. De ese modo, cuando se discute la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que cualquiera de tales profármacos puede no exhibir la actividad esperada en un ensayo, pero se espera que exhiba la actividad deseada una vez se ha metabolizado.

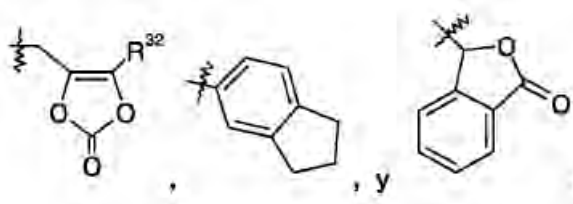
Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de afecciones médicas sensibles a la inhibición de NEP. De ese modo, se espera que los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante inhibición de la enzima NEP o mediante el aumento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

En una realización de la invención, los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante inhibición de la enzima NEP, se tratan por administración de un compuesto de la invención que está en su forma activa, es decir, un compuesto de la fórmula I donde R¹ se selecciona de entre -OR⁷ y NR⁸R⁹, R⁷ es H, R⁸ es H o -OH, R⁹ es H y R^{2a}, R^{2b}, R³ - R⁶, a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I.

En otra realización, los pacientes se tratan por administración de un compuesto que se metaboliza *in vitro* para formar un compuesto de la fórmula I donde R¹ se selecciona de entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹, R⁷ es H, R⁸ es H o -OH, R⁹ es H y R^{2a}, R^{2b}, R³ - R⁶, a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. En una realización a modo de ejemplo, los pacientes se tratan mediante la administración de un compuesto que se metaboliza *in vitro* para formar un compuesto de la fórmula VI donde R¹ es -OR⁷ y R⁷ es H.

En otra realización, los pacientes se tratan por administración de un compuesto de la invención que está en su forma de profármaco en el grupo R¹, es decir, un compuesto de la fórmula I donde:

R¹ es -OR⁷; y R⁷ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₈, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



R^1 es NR^8R^9 ; R^8 se selecciona de entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es H;
 R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona de entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es
 5 $-alquilo C_{1-6}$ o $-C(O)R^{17}$;
 R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona de entre H u $-OH$; y R^9 se selecciona de entre $-alquilo C_{1-6}$ y $-C(O)R^{17}$;
 R^1 es $-OR^7$ y R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $-CH_2O-CR^{18}R^{19}$ -; o
 R^1 es $-NR^8R^9$ y R^{2a} se toma conjuntamente con R^8 para formar $-CH_2O-C(O)-$;
 10 y R^{2b} , R^{10} , R^{12} - R^{17} , R^{31} , R^{32} , R^3 - R^6 , a, b, Z y X son tal como se definen para la fórmula I. En una realización
 ejemplar, los pacientes se tratan por administración de un compuesto de la invención que está en su forma de
 profármaco en el grupo R^1 y tiene la fórmula III, IV, V o VI.

Enfermedades cardiovasculares

15 Mediante la potenciación de los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y bradiquinina,
 se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de afecciones
 médicas tales como enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques y col. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45:
 87 - 146 y Dempsey y col. (2009) *Amer. J. of Pathology* 174 (3): 782 - 796. Algunas enfermedades cardiovasculares
 20 de interés particular incluyen hipertensión e insuficiencia cardiaca. La hipertensión incluye, a modo de ilustración y
 no de limitación: hipertensión primaria, que también se denomina hipertensión esencial o hipertensión idiopática;
 hipertensión secundaria; hipertensión con acompañamiento de enfermedad renal; hipertensión grave con o sin
 acompañamiento de enfermedad renal; hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión arterial pulmonar; e
 hipertensión resistente. La insuficiencia cardiaca incluye, a modo de ilustración y no de limitación: insuficiencia
 25 cardiaca congestiva; insuficiencia cardiaca aguda; insuficiencia cardiaca crónica, por ejemplo con fracción de
 eyección ventricular izquierda reducida (también denominada enfermedad cardiaca sistólica) o con fracción de
 eyección ventricular izquierda conservada (también denominada insuficiencia cardiaca diastólica); e insuficiencia
 cardiaca descompensada aguda y crónica, con o sin acompañamiento de enfermedad renal. De ese modo, una
 realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar hipertensión, particularmente hipertensión
 30 primaria o hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente
 eficaz de un compuesto de la invención.

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

Para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, la cantidad terapéuticamente eficaz es por lo general la
 cantidad que es suficiente para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son mejorar
 55 la capacidad de ejercicio del paciente. Por ejemplo, en una configuración clínica, la cantidad terapéuticamente eficaz
 puede ser la cantidad que mejora la capacidad del paciente para caminar cómodamente durante un periodo de 6
 minutos (cubrir una distancia de aproximadamente 20 - 40 metros). Cuando se usa para tratar hipertensión arterial
 pulmonar el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como
 antagonistas del receptor adrenérgico α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , antagonistas del receptor
 60 adrenérgico β_2 , inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anticoagulantes, bloqueantes del canal de
 calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de prostaglandinas,
 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y las combinaciones de los mismos. En una realización
 particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor
 selectivo de la recaptación de serotonina y se usa para tratar hipertensión arterial pulmonar.

65

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

20 *Diarrea*

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas endógenas y de ese modo tales compuestos también pueden encontrar utilidad en el tratamiento de diarreas, incluyendo diarrea infecciosa y secretora/acuosa. Véase, por ejemplo, Baumer y col. (1992) *Gut* 33: 753 - 758; Farthing (2006) *Digestive Diseases* 24: 47 - 58; y Marçais-Collado (1987) *Eur. J. Pharmacol.* 144 (2): 125 - 132. Cuando se usan para tratar diarrea, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más agentes antidiabéticos adicionales.

30 *Enfermedades renales*

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

40 *Terapia preventiva*

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

50 *Glaucoma*

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

Alivio del dolor

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

Otras utilidades

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

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

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día se puede predeterminar o se puede determinar basándose en el paciente individual tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la afección del paciente, la afección que se va a tratar, la edad, el peso y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología del compuesto y cualquier agente secundario que se va a administrar y similares. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosificación predeterminada o una dosificación determinada por el médico responsable del tratamiento, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica. Los pacientes que experimentan tal tratamiento se supervisan por lo general de forma rutinaria para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de hipertensión, se pueden usar medidas de presión sanguínea para determinar la eficacia del tratamiento. Los indicadores similares para otras enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento se conocen bien y se encuentran fácilmente disponibles para el médico responsable del tratamiento. La supervisión continua por parte del médico asegurará que se administre la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto tiene un valor particular cuando también se van a administrar agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia también puede requerir ajuste. De ese modo, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación se pueden ajustar con el curso de la terapia de modo que se administre la menor cantidad de agente activo que exhiba la eficacia deseada y, además, que la administración continúe únicamente el tiempo que sea necesario para tratar con éxito la enfermedad o afección médica.

Herramientas de investigación

Debido a que los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la enzima NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicas que tienen una enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades donde la enzima NEP o sus sustratos peptídicos desempeñan un papel. Cualquier sistema o muestra biológico adecuado que tiene una enzima NEP se puede emplear en tales estudios que se pueden llevar a cabo *in vitro* o *in vivo*. Algunos sistemas o muestras biológicos representativos adecuados para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. En una realización particular de la invención, se inhibe la actividad de la enzima NEP en un mamífero por administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación al llevar a cabo ensayos biológicos usando tales compuestos.

Cuando se usa como herramienta de investigación, por lo general se pone en contacto un sistema o muestra biológico que comprende una enzima NEP con una cantidad inhibidora de enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de que el sistema o muestra biológico se exponga al compuesto, se determinan los efectos de inhibición de la enzima NEP usando procedimientos y equipo convencionales, tales como medir la unión a receptor en un ensayo de unión o medir los cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición incluye

poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración *i. p.*, *p. o.*, *i. v.*, *s. c.* o inhalada, etc. Esta etapa de determinación puede implicar medir una respuesta (análisis cuantitativo) o puede implicar realizar una observación (análisis cualitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en el sistema o muestra biológico usando procedimientos y equipo convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y medir los cambios mediados por el sustrato o producto enzimático en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de enzima NEP. Por lo general, la etapa de determinación implicará determinar los efectos de la inhibición de la enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y de ese modo también son útiles en ensayos de identificación sistemática para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan actividad inhibidora de NEP. De este modo, un compuesto de la invención se usa como un estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos de la invención para identificar los compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si fuera el caso. Por ejemplo, los datos de pK_i para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de pK_i para un compuesto de la invención con el fin de identificar los compuestos de ensayo que tengan las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen un valor de pK_i aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si fuera el caso. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones distintas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de ensayo para identificar los compuestos de ensayo de interés. De ese modo, un compuesto de ensayo se puede evaluar en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de forma concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Algunos ensayos biológicos a modo de ejemplo incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

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

Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea. Cuando se discuten las composiciones, el "compuesto de la invención" también se puede denominar en el presente documento "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el vehículo. De ese modo, se entiende que la expresión "agente activo" incluye compuestos de la fórmula I así como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de ese compuesto.

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

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La selección de un vehículo o excipiente particular, o las combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se va a usar para tratar un paciente particular o del tipo de afección o patología médica. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular está dentro del alcance de los expertos en la materia farmacéutica. Además, los vehículos o excipientes que se usan en tales composiciones están disponibles en el mercado. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott Williams &

White, Baltimore, Mariland (2000); y H. C. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

5 Algunos ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

15 Las composiciones farmacéuticas se preparan por lo general mezclando o combinando de forma minuciosa e íntima el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. A continuación, la mezcla resultante combinada de forma uniforme se puede conformar o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y similares utilizando procedimientos y equipos convencionales.

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

30 Cuando se destina a administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), la composición comprenderá por lo general el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o diluyentes, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; agentes humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de disolución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes de tamponamiento.

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

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

60 Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden por lo general el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden

contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y las mezclas de los mismos.

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

10 En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración inhalada, y estarán por lo general en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administran generalmente usando dispositivos de suministro bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco, o un inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire de alta velocidad que hace que la composición se pulverice en una niebla que se transporta al tracto respiratorio del paciente. Una formulación de nebulizador a modo de ejemplo comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado o combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo en forma de un polvo de flujo libre que se dispersa en una corriente de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco a modo de ejemplo comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctida-co-glicólido, y las combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del agente activo usando un gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida a modo de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Algunos componentes opcionales de tales formulaciones incluyen codisolventes, tales como etanol o pentano y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitinas, glicerina y lauril sulfato sódico. Tales composiciones se preparan por lo general por adición de hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un envase adecuado que contiene el agente activo, etanol (si estuviera presente) y el tensioactivo (si estuviera presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y a continuación se combina con el propelente. Como alternativa, se puede preparar una formulación de suspensión mediante secado por pulverización de un revestimiento de tensioactivo sobre partículas mecanizadas del agente activo. A continuación, la formulación se carga en una lata de aerosol, que forma una parte del inhalador.

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

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

Agentes secundarios

60 Los compuestos de la invención pueden ser útiles como el único tratamiento de una enfermedad o se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. De ese modo, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "agente o agentes secundarios"). Tales agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica, e incluyen antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor

adrenérgico α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas del receptor adrenérgico β /antagonistas del receptor α_1 de doble acción, destructores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/inhibidores de neprilisina de acción doble, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antiidiarréicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipídicos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 y antagonistas del receptor AT_1 /inhibidores de neprilisina de doble acción y bloqueantes multifuncionales del receptor de angiotensina, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógenos, inhibidores de recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina, donadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil daspato, agonistas de receptor opiode, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina, y las combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos específicos de estos agentes se detallan en el presente documento.

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

Los compuestos de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en momentos distintos. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipo convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan por lo general para crear una mezcla física. La mezcla física se administra continuación en una cantidad terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración sino que se administran simultáneamente o en momentos distintos en composiciones separadas. Tales composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un kit. Cuando se administran en momentos distintos, el agente secundario se administra por lo general menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, variando en algún punto desde concurrente con la administración del compuesto de la invención a aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se denomina administración secuencial. De ese modo, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral simultánea o secuencialmente con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido para cada agente activo, donde secuencial puede significar administrarse inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún momento predeterminado posterior (por ejemplo, una hora después o tres horas después). También se contempla que el agente secundario se pueda administrar más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Como alternativa, la combinación se puede administrar mediante diferentes rutas de administración, es decir, una por vía oral y la otra por inhalación.

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

El agente o agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de modo que se administran por lo general en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. El segundo agente puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico que se ha esterificado. De ese modo, se pretende que los agentes secundarios que se enumeran en el presente documento incluyen la totalidad de tales formas, y están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando

procedimientos y reactivos convencionales.

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

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

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico β_1 (" β_1 bloqueantes"). Algunos β_1 bloqueantes representativos incluyen, pero no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bupridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el agonista de β_1 se selecciona de entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y las combinaciones de los mismos. Por lo general, el β_1 bloqueante se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2 - 900 mg por dosis.

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

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

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

35 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonyl butano thiol, metionina thiol).

40 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Algunos inhibidores de ACE representativos incluyen, pero no se limitan a, acupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona de entre: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, y las combinaciones de los mismos. Por lo general, el inhibidor de ACE se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 1 - 150 mg por día.

45 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de doble acción de la enzima convertidora de angiotensina/nepilisin (ACE/NEP), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a: AVE-0848 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[3-metil-2(*S*)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]-benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto precursor; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3(*S*)-[3-fenil-2(*S*)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-1-*il*]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3*R*,6*S*,9*aR*)-6-[3(*S*)-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-*a*]azepina-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4*S*-[4 α ,7 α (*R**),12*b* β]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(*S*)-(mercaptometil)-3(*R*)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2*R*,4*R*)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)thiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(*S*)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonyl)-Llisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y también se pueden incluir las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona de entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y las combinaciones de los mismos.

65

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

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

5 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, algunos ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a: cumarinas tales como warfarina; heparina; e inhibidores directos de trombina tales como argatrobán, bivalirudina, dabigatán y lepirudina.

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

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

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

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

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

40 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT₁, también conocidos como bloqueantes del receptor de tipo 1 de angiotensina II (ARB). Algunos ARB representativos incluyen, pero no se limitan a, abitesartán, azilsartán (por ejemplo, azilsartán medoxomilo), bencilloartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximilo, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartán medoxomilo), opomisartán, pratosartán, ripisartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona de entre azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y las combinaciones de los mismos. Algunas sales y/o profármacos a modo de ejemplo incluyen candesartán cilexetilo, mesilato de eprosartán, sal de potasio de losartán y olmesartán medoxomilo. Por lo general, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 4 - 600 mg por dosis, con dosificaciones diarias a modo de ejemplo que varían de 20 - 320 mg por día.

55 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un agente de doble acción, tal como un antagonista del receptor AT₁/inhibidor de neprilisina (ARB/NEP), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 2008/0269305 y 2009/0023228, ambos de Allegretti y col. presentados el 23 abril de 2008, tales como el compuesto, ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil)imidazol-1-il-metil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

60 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con bloqueantes multifuncionales del receptor de angiotensina tal como se describe en Kurtz & Klein (2009) *Hypertension Research* 32: 826 - 834.

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

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

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético. Algunos diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de bucle, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamidas tales como ácido etacrínico y otros compuestos del ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, e inhibidores del canal de Na⁺ tales como amilorida y triamtereno; diuréticos de tiazida y de tipo tiazida tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida y triclolorometiazida; y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona de entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y las combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5 - 50 mg por día, más habitualmente 6 - 25 mg por día, siendo las dosificaciones habituales 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, fosforamidona, CGS 26303, y las combinaciones de los mismos.

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

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de recaptación de monoamina, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, inhibidores de recaptación de norepinefrina tales como atomoxetina, bupropión y el metabolito de bupropión hidroxibupropión, maprotilina, reboxetina y viloxazina; inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) tales como citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilado de fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina desmetilsertralina; inhibidores dobles de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) tales como bicifadina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona y venlafaxina; y las combinaciones de los mismos.

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un péptido o análogo natriurético, algunos ejemplos del cual incluyen pero no se limitan a: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, y los compuestos que se describen en Ogawa y col. (2004) *J. Biol. Chem.* 279: 28625 - 31. Estos compuestos también se denominan antagonistas del receptor A

de péptido natriurético (NPR-A). En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de eliminación de péptido natriurético (NPR-C) tal como SC-46542, cANF (4-23) y AP-811 (Veale (2000) *Bioorg Med Chem Lett* 10: 1949 - 52). Por ejemplo, AP-811 ha mostrado sinergia cuando se combina con el inhibidor de NEP, tiorfano (Wegner (1995) *Clin. Exper. Hypert.* 17: 861 - 876).

5 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de nepriliasina (NEP). Algunos inhibidores de NEP representativos incluyen, pero no se limitan a: AHU-377; candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (éster de bencilo de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster de bencilo de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azacyclodecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos en el documento WO 2006/027680 de Hepworth y col. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidona; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)benzenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletíl)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (éster de etilo de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenil-propil]amino]heptanoico); tiorfano y su profármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino] ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propil-carbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil]propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster de etilo del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en el documento WO 2007/106708 de Khder y col. (Novartis AG); y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona de entre AHU-377, candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidona, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutril o CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1Htetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), que tiene actividad de inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE) así como de NEP. También se pueden usar otros compuestos de doble acción de ECE/NEP. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 20 - 800 mg por día, con dosificaciones diarias habituales que varían de 50 - 700 mg por día, más habitualmente 100 - 600 o 100 - 300 mg por día.

35 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un donador de óxido nítrico, algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a nicorandil; nitratos orgánicos tales como tetranitrato de pentaeritrol; y sidoniminas tales como linsidomina y molsidomina.

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

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

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

65

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), particularmente un inhibidor de PDE-V. Algunos inhibidores de PDE-V representativos incluyen, pero no se limitan a, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio[®]), tadalafil (Adcirca[®]), vardenafil (Levitra[®]) y udenafil.

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

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

15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, aliskirén, enalquirén, remikirén, y las combinaciones de los mismos.

20 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI). Algunos SSRI representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilado de fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina desmetilsertralina, y las combinaciones de los mismos.

25 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de serotonina 5-HT_{1D}, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, triptanos tales como almotriptán, avitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

30 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante del canal de sodio, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletino, oxcarbazepina, fenitoína, y las combinaciones de los mismos.

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

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

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

45 Los agentes terapéuticos secundarios combinados también pueden ser útiles en una terapia de combinación adicional con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con un diurético y un ARB, o un bloqueante del canal de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueante de canal de calcio y una estatina. Algunos ejemplos específicos incluyen, una combinación del inhibidor de ACE enalapril (en la forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa con el nombre comercial Vaseretic[®], o una combinación del bloqueante de canal de calcio amlodipina (en la forma de sal de besilato) y el ARB olmesartán (en la forma de profármaco medoxomilo), o una combinación de un bloqueante de canal de calcio y una estatina, todos los cuales se pueden usar con los compuestos de la invención. También pueden ser útiles en terapia de combinación otros agentes terapéuticos tales como agonistas del receptor adrenérgico α_2 y antagonistas del receptor de vasopresina. Algunos agonistas del receptor adrenérgico α_2 a modo de ejemplo incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura a modo de ejemplo para administración oral

60 Se mezclan minuciosamente un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio. La composición resultante se carga a continuación en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Como alternativa, se mezcla minuciosamente un compuesto de la invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). A continuación, la mezcla se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla n.º 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

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

5 *Formulación de cápsula de gelatina a modo de ejemplo para administración oral*

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

Como alternativa, se mezcla minuciosamente un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (Tamaño n.º 1, Blanca, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

15 *Formulación de comprimido a modo de ejemplo para administración oral*

Se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla n.º 20 un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) y se mezclan minuciosamente. Los gránulos producidos de ese modo se secan a 50 - 60 °C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla n.º 16. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de una solución al 10 % en agua estéril) con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), magnesio estearato (0,5 mg) y talco (1 mg), y esta mezcla se hace pasar a continuación a través de un tamiz U.S. de malla n.º 16. A continuación se añaden el carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina de comprimidos para proporcionar un comprimido que pesa 100 mg.

Como alternativa, se mezcla minuciosamente un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

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

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

35 *Formulación de suspensión a modo de ejemplo para administración oral*

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

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

Formulación líquida a modo de ejemplo para administración oral

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

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

Formulación inyectable a modo de ejemplo para administración mediante inyección

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

Composiciones a modo de ejemplo para administración mediante inhalación

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

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

Como alternativa, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) solución salina isotónica (125 ml) tamponada con citrato (pH 5). La mezcla se agita y se somete a ultrasonidos hasta que el compuesto se disuelve. Se comprueba y se ajusta el pH de la solución, si fuera necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de NaOH acuoso 1 N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que proporciona de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos y Preparaciones se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, estas realizaciones específicas no se pretende que limiten el alcance de la invención de ningún modo a menos que se indique específicamente.

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

50	AcOH	ácido acético
	BOC	<i>t</i> -butoxicarbonil
	CPME	ciclopentil metil éter
	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
55	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
60	Et ₃ N	triethyl amina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
	HCTU	(2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio hexafluorofosfato)
65	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol

Mca	(7-metoxicumarin-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo
MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

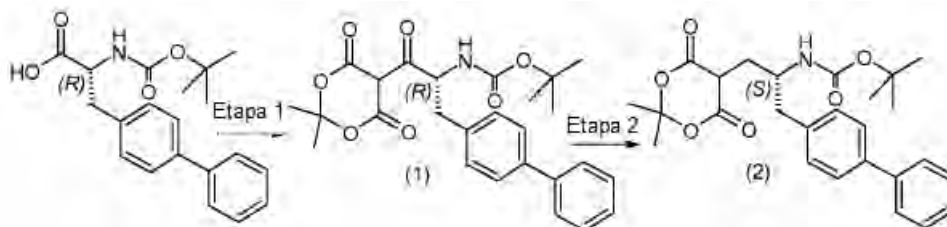
A menos que se indique otra cosa, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron en fuentes comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se procesaron en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de la reacción se supervisó mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC anal.) y espectrometría de masas, los detalles de las cuales se dan en los ejemplos específicos. Los disolventes usados en HPLC analítica fueron los que siguen a continuación: el disolvente A fue H₂O al 98 %/MeCN al 2 %/TFA 1,0 ml/l; el disolvente B fue MeCN al 90 %/H₂O al 10 %/TFA 1,0 ml/l.

Se realizó el procesamiento de las reacciones tal como se describe específicamente en cada preparación, por ejemplo; habitualmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción u otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de temperatura y de disolvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria por HPLC preparativa, usando por lo general empaquetamientos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se midió por lo general mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LCMS). La caracterización de los isómeros se llevó a cabo mediante espectroscopía de efecto Overhauser Nuclear (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo de forma rutinaria mediante espectrometría de masas y RMN de ¹H. Para la medida de RMN, las muestras se disolvieron en un disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃, o DMSO-*d*₆), y se adquirieron los espectros de RMN de ¹H con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) usando condiciones convencionales de observación. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se llevó a cabo por lo general usando un método de ionización por electronebulización (ESMS) con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

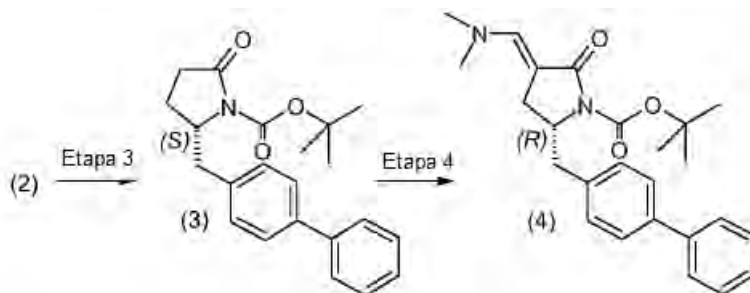
Preparación 1

Éster etílico del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-metil-pentanoico (compuesto 7) y éster etílico del ácido (2*S*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-metil-pentanoico (compuesto 8)



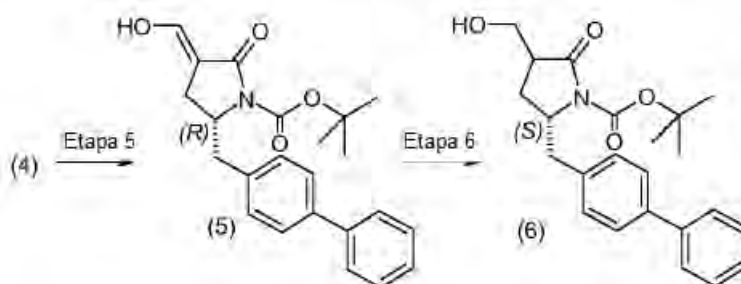
Etapa 1: A una solución de ácido (*R*)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilamino-propiónico (50 g, 146 mmol), ácido de Meldrum (23,3 g, 161 mmol) y DMAP (27,8 g, 227 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 161 mmol) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante la cual precipitaron pequeños cristales de dicitohexilurea. Después de la filtración, la lavó la mezcla con KHSO₄ al 5 % (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), a continuación se secó con refrigeración con MgSO₄ durante una noche. La solución se evaporó dando el compuesto 1 en bruto (68 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 490, [2M + Na]: 957.

Etapa 2: A una solución del compuesto 1 en bruto (68 g, 147 mmol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (96,7 g, 1,6 mol) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH₄ (13,9 g, 366 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) dando el Compuesto 2 (46 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 476, [2M + Na]: 929.



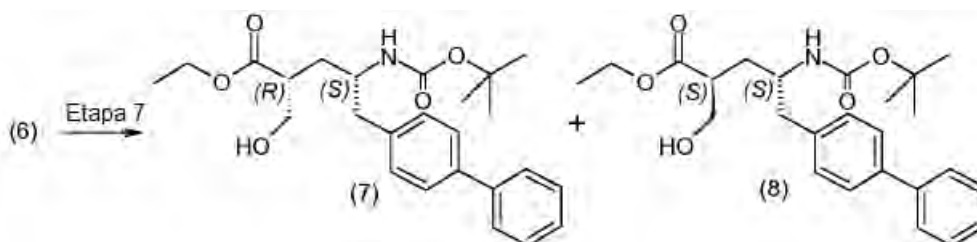
Etapa 3: Una solución de Compuesto 2 (46 g, 101 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos : EtOAc = 10 : 1) dando el Compuesto 3 (27 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 374, [2M + Na]: 725; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 - 7,62 (m, 4H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,27 - 3,89 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,66 (s, 9H).

Etapa 4: Una mezcla de Compuesto 3 (27 g, 77 mmol) y *t*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (40,3 g, 231 mmol) se calentó hasta 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a 80 °C, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó dando el Compuesto 4 en bruto (29,7 g, aceite de color amarillo claro). CL-EM: [M + H]: 425, [2M + H]: 835.



Etapa 5: A una solución del compuesto 4 en bruto (29,7 g, 73 mmol) en THF (200 ml) se añadió HCl 1 M (81 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó con NaHCO_3 acuoso saturado a pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron dando el Compuesto 5 en bruto (29,4 g, aceite de color amarillo). CL-EM: [M + Na]: 402, [2M + Na]: 781.

Etapa 6: A una solución de Compuesto 5 (29,4 g, 77 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió EtOH anhidro (30 ml) y AcOH (92,5 g, 1,5 mol) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH_3CN (19,4 g, 308 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar durante una hora adicional a -5 °C, la mezcla se ajustó con NaHCO_3 acuoso saturado a pH 7. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron dando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) dando el Compuesto 6 (11,2 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 404, [2M + Na]: 785.



Etapa 7: A una solución de Compuesto 6 (11,2 g, 29 mmol) en EtOH anhidro (500 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (8,0 g, 58 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se diluyó con agua (150 ml), DCM (200 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). Después de la separación,

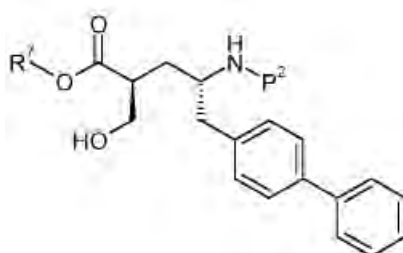
la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron dando el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 5 : 1) dando los Compuestos 7 y 8 (8,3 g, sólido de color amarillo claro).

5 Compuesto 7: CL-EM: [M + Na] = 450, [2M + Na] = 877; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 - 7,23 (m, 9H), 4,46 - 4,43 (d, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 3H), 2,25 - 2,22 (d, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 - 1,24 (m, 3H).

10 Compuesto 8: CL-EM: [M + Na] = 450, [2M + Na] = 877; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 - 7,55 (m, 4H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 2,83 - 2,81 (d, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 - 1,25 (m, 3H).

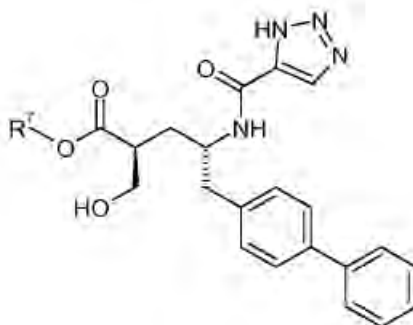
Preparación 2

15 Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (R⁷ = H; P² = BOC) y éster etílico del ácido (2S,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoico (R⁷ = -CH₂CH₃; P² eliminado)



20 Se saponificó éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (210 mg) con LiOH dando el ácido protegido con BOC (R⁷ = H; P² = BOC) (120 mg). Se sometió éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (~ 180 mg) a desprotección de HCl dando el éster de amina (R⁷ = -CH₂CH₃; P² eliminado) como una sal de HCl (120 mg).

25 EJEMPLO 1



30 A. Éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁷ = -CH₂CH₃)

B. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁷ = H)

35 Se combinó ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (87,3 mg, 772 μmol, 1,5 equiv.) con HATU (293 mg, 772 μmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (179 μl, 2,0 equiv.) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente en DCM (3 ml) dando el ácido activado. Se combinó éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (220 mg, 514 μmol, 1,0 equiv.) con DCM y TFA (1 ml cada uno), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó y se sometió a separación azeotrópica con tolueno (2 x). El ácido activado se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM.

40 Se separaron las fases y la fase orgánica se secó y evaporó. Dos tercios del producto se purificaron mediante HPLC preparativa dando el Compuesto A (R⁷ = -CH₂CH₃) (60 mg, 98 % de pureza), EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₃H₂₆N₄O₄, 423,40; hallado 423,2. Un tercio del producto se sometió a hidrólisis añadiendo 1 M de NaOH en agua (619 μl) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el material resultante se purificó mediante HPLC preparativa dando el Compuesto B (R⁷ = H) (35 mg, 99 % de pureza),

45 EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₁H₂₂N₄O₄, 395,16; hallado 395,2.

C. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R' = -CH₂-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)

5 Se disolvieron ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (75 mg, 190 μmol, 1,0 equiv.), HOBt (76 mg, 560 μmol, 3,0 equiv.) y EDCI (100 μl, 560 μmol, 3,0 equiv.) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (0,2 g, 1,5 mmol, 8,0 equiv.) y 4-metilmorfolina (82 μl, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, y se lavó con agua y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se recogió y se concentró. Se añadieron MeCN (1,9 ml) y 4 M de HCl en dioxano (190 μl, 4,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (25 mg, 220 μmol, 1,2 equiv.) y HATU (71 mg, 190 μmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,5 ml), y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (650 μl) y el producto intermedio sal de HCl. La reacción se supervisó y después de 1 hora se añadió un equivalente adicional de ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico, HATU y DIPEA. La reacción se interrumpió con agua y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (39,5 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₆H₂₆N₄O₇, 507,18; hallado 507,4.

D. Éster 2-metoxi-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R' = -(CH₂)₂OCH₃)

20 Se disolvió ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (20 mg, 39 μmol, 1,0 equiv.) en 2-metoxietanol (3 ml), seguido de la adición de 4 M de HCl en dioxano (295,0 μl). La mezcla se calentó y se mantuvo a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (10 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₄H₂₈N₄O₅, 453,21; hallado 453,3.

E. Éster 2-(2-metoxietoxi)-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R' = -(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃)

30 Se disolvió ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (20 mg, 39 μmol, 1,0 equiv.) en 2-(2-metoxietoxi)-etanol, (3 ml), seguido de la adición de 4 M de HCl en dioxano (295,0 μl). La mezcla se calentó y se mantuvo a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (13 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₆H₃₂N₄O₆, 497,23; hallado 497,6.

F. Éster 1-ciclohexiloxicarboniloxi-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R' = -CH(CH₃)OCOO-ciclohexilo)

40 Se combinaron ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (50 mg, 120 μmol, 1,0 equiv.), DMA (1 ml), DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y carbonato de 1-cloroetil-ciclohexilo (52 mg, 250 μmol, 2,0 equiv.). El recipiente de reacción se tapó y se sometió a microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se secó a vacío, se disolvió en MeCN (2 ml), y se combinó con 4 M de HCl en dioxano (500 μl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se desechó, y el filtrado que contenía el producto intermedio se concentró y se sometió a la etapa siguiente. Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 120 μmol, 0,5 equiv.) y HATU (48 mg, 120 μmol, 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (44 μl) y el producto intermedio de la última etapa. La mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se interrumpió con agua y el producto se secó a vacío. El producto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (4,8 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₃₀H₃₆N₄O₇, 565,26; hallado 565,4.

G. Éster 1-isopropoxicarboniloxi-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R' = -CH(CH₃)OCOO-CH(CH₃)₂)

55 Se combinaron ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (50 mg, 120 μmol, 1,0 equiv.), DMA (1 ml), DIPEA (0,13 ml) y carbonato de 1-cloroetil-isopropilo (83 mg, 0,5 mmol, 4,0 equiv.). El recipiente de reacción se tapó y se sometió a microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se secó a vacío, se disolvió en MeCN (2 ml), y se combinó con 4 M de HCl en dioxano (500 μl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se desechó, y el filtrado que contenía el producto intermedio se concentró y se sometió a la siguiente etapa. Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 120 μmol, 0,5 equiv.) y HATU (48 mg, 120 μmol, 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (44 μl) y el producto intermedio de la última etapa. La mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se interrumpió con agua y el producto se secó a vacío. El producto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (6 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₇H₃₂N₄O₇, 525,23; hallado 525,4.

65

H. Éster 2-metanosulfonil-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^7 = -(CH_2)_2SO_2CH_3$)

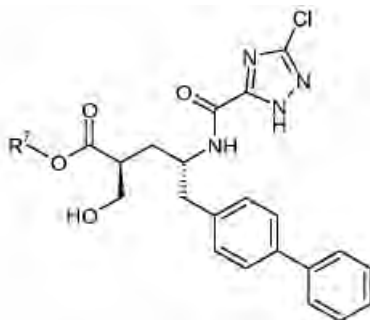
5 Se disolvieron ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (100 mg, 250 μ mol, 1,0 equiv.), HOBt (0,1 g, 750 μ mol, 3,0 equiv.) y EDCI (130 μ l, 3,0 equiv.) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 2-(metilsulfonil)-etanol (250 mg, 2,0 mmol, 8,0 equiv.) y 4-metilmorfolina (110 μ l, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con agua. La fase de DCM se separó, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70 - 100 %/hexanos a lo largo de 15 minutos). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron. Se añadieron MeCN (2,5 ml) y 4 M de HCl en dioxano (250 μ l, 4,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (28,3 mg, 250 μ mol, 1,0 equiv.) y HATU (95,2 mg, 250 μ mol, 1,0 equiv.) en DMF (2,0 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (131 μ l) y el producto intermedio sal de HCl. Después de 5 minutos, la reacción se interrumpió con agua y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (64 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_6S$, 501,17; hallado 501,4.

I. Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^7 = -O-(CH_2)_2$ -morfolina)

20 Se disolvieron ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (100 mg, 250 μ mol, 1,0 equiv.), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol, 6,0 equiv.) y EDCI (260 μ l, 6,0 equiv.) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-morfolinaetanol (330 mg, 2,5 mmol) añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (~ 3 horas). La mezcla se diluyó a continuación con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró. Se añadieron MeCN (2,5 ml) y 4 M de HCl en dioxano (250 μ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (28,3 mg, 250 μ mol, 1,0 equiv.) y HATU (95 mg, 250 μ mol, 1,0 equiv.) en DMF (2,0 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (87,2 μ l) y el producto intermedio sal de HCl. Después de 5 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc a continuación se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (60 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{27}H_{33}N_5O_5$, 508,25; hallado 508,4.

EJEMPLO 2

35



A. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico ($R^7 = H$)

40 Se disolvieron ácido 5-cloro-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (51,8 mg, 351 μ mol, 1,5 equiv.) y HATU (133 mg, 351 μ mol, 1,5 equiv.) en DMF (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos dando el ácido activado. Se disolvió éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-pentanoico (100 mg, 234 μ mol, 1,0 equiv.) en MeCN (2 ml), seguido de la adición de 4 M de HCl en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se concentró hasta sequedad. El ácido activado se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos, seguido de la adición de DIPEA (81,5 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua, y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido secado se disolvió en EtOH (2,0 ml), seguido de la adición de 1,0 M de LiOH en agua (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la reacción se interrumpió con AcOH. Se eliminó el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en AcOH/MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron dando el compuesto del título (61 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{21}H_{21}ClN_4O_4$, 429,13; hallado 429,4.

55 Obsérvese que, como se explica en el presente documento, compuestos como estos pueden existir en una forma tautomérica, por ejemplo, como ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico.

B. Éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-metil-pentanoico (R' = -CH₂CH₃)

5 Se disolvieron ácido 5-cloro-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (60,8 mg, 412 μmol, 1,5 equiv.) y HATU (157 mg, 412 μmol, 1,5 equiv.) en DMF (4,0 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente dando el ácido activado. Se añadieron DIPEA (95,7 μl) y ácido (2S,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-metil-pentanoico (sal de HCl, 100 mg, 275 μmol, 1,0 equiv.) al ácido activado y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La reacción se interrumpió con agua y el producto se secó a vacío. El sólido secado se disolvió en AcOH y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron dando el compuesto del título (88 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅ClN₄O₄, 457,16; hallado 457,4.

C. Éster 2-metoxi-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-metil-pentanoico (R' = -(CH₂)₂OCH₃)

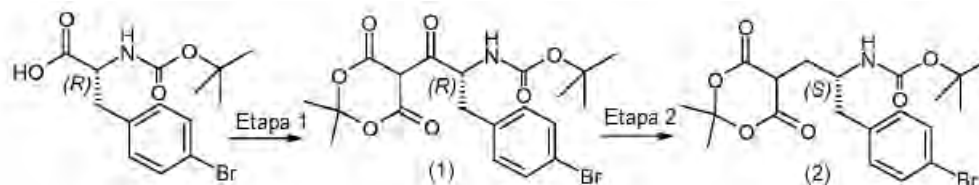
15 Se disolvió ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-metil-pentanoico (10 mg, 23 μmol, 1,0 equiv.) en 2-metoxietanol (0,8 ml), seguido de la adición de 4 M de HCl en dioxano (117 μl). La mezcla resultante se calentó y se mantuvo a 80 °C durante aproximadamente 3,5 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (7,2 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₄H₂₇ClN₄O₅, 487,17; hallado 487,4.

D. Éster 2-(2-metoxi-etoxi)-etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-metil-pentanoico (R' = -(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃)

25 Se disolvió ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-metil-pentanoico (10 mg, 23 μmol, 1,0 equiv.) en 2-metoxietanol (0,8 ml), seguido de la adición de 4 M de HCl en dioxano (117 μl). La mezcla resultante se calentó y se mantuvo a 80 °C durante aproximadamente 6 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (6,6 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁ClN₄O₆, 531,19; hallado 531,4.

30 Preparación 3

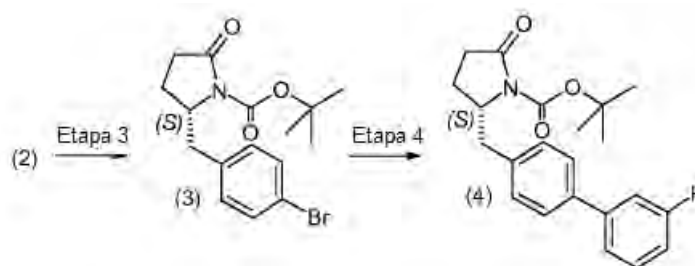
Éster etílico del ácido (2S,4S)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico (compuesto 11) y ácido (2S,4S)-4-*t*-Butoxicarbonil-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico (compuesto 11)



35 Etapa 1: A una solución de ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-*t*-butoxicarbonil-amino propiónico (50 g, 145 mmol), ácido de Meldrum (23 g, 160 mmol) y DMAP (27,8 g, 227 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 161 mmol) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante la cual precipitaron pequeños cristales de dicitohexilurea. Después de la filtración, la lavó la mezcla con KHSO₄ al 5 % (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), a continuación se secó con refrigeración con MgSO₄ durante una noche. La solución se evaporó dando el compuesto 1 en bruto (65,9 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 493, [2M + Na]: 963.

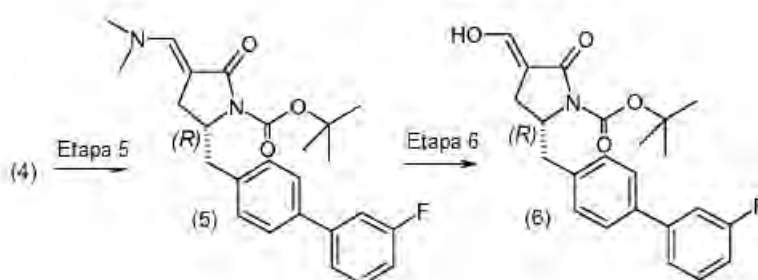
45 Etapa 2: A una solución del compuesto 1 en bruto (65,9 g, 140 mmol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (92,5 g, 1,5 mol) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación NaBH₄ (13,2 g, 350 mmol) se añadió en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 6 : 1) dando el Compuesto 2 (33 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 479, [2M + Na]: 935.

50



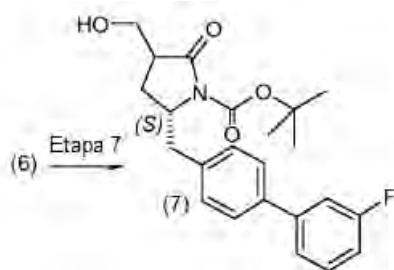
Etapa 3: Una solución de Compuesto 2 (33 g, 72,3 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos : EtOAc = 10 : 1) dando el Compuesto 3 (21 g, aceite de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 377, [2M + Na]: 731.

Etapa 4: A una solución de Compuesto 3 (21 g, 60 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se añadió ácido 3-fluorofenilborónico (8,8 g, 63 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (4,4 g, 6 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de K₂CO₃ (16,6 g, 120 mmol) en agua (250 ml). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, agua (200 ml) se añadió y el material se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron dando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 4 : 1) dando el Compuesto 4 (16,2 g, aceite de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 392, [2M + Na]: 761.



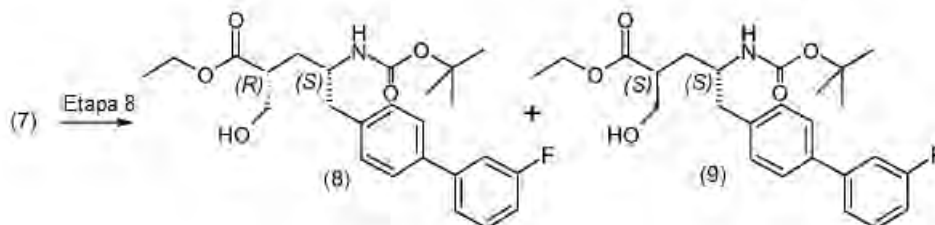
Etapa 5: Una mezcla de Compuesto 4 (16,2 g, 43,8 mmol) y *t*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (22,9 g, 131 mmol) se calentó hasta 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a 80 °C, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando el Compuesto 5 en bruto (18,6 g, aceite de color amarillo claro). CL-EM: [M + H]: 425, [2M + H]: 849.

Etapa 6: A una solución del compuesto 5 en bruto (18,6 g, 43,8 mmol) en THF (200 ml) se añadió HCl 1 M (48 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando el Compuesto 6 en bruto (17,4 g, aceite de color amarillo). CL-EM: [M + Na]: 420, [2M + Na]: 817.



Etapa 7: A una solución de Compuesto 6 (17,4 g, 43,8 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió EtOH anhidro (30 ml) y AcOH (52,6 g, 867 mmol) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación NaBH₃CN (6,9 g, 110 mmol) se añadió en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar durante una hora adicional a -5 °C, la mezcla se ajustó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua

(2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron dando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 6 : 1) dando el Compuesto 7 (6,7 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 422, [2M + Na]: 821.

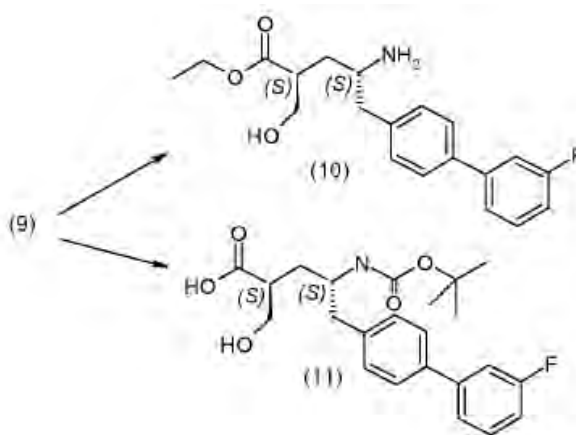


5

Etapa 8: A una solución de Compuesto 7 (6,7 g, 16,7 mmol) en EtOH anhidro (500 ml) se añadió K₂CO₃ anhidro (4,6 g, 33,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se diluyó con agua (150 ml), DCM (200 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron dando el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 5 : 1) dando los Compuestos 8 y 9 (5,2 g, sólido de color amarillo claro).

Compuesto 8, éster etílico del ácido (2*R*,4*S*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-*m*etil-pentanoico: CL-EM: [M + Na] = 468, [2M + Na] = 913; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 3H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 2H), 2,84 - 2,82 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,27 - 1,23 (m, 3H).

Compuesto 9, éster etílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-*m*etil-pentanoico: CL-EM: [M + Na] = 468, [2M + Na] = 913; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 3H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 2H), 2,83 - 2,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,29 - 1,23 (m, 3H).



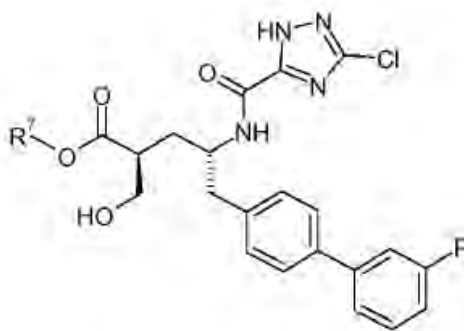
Se disolvió el Compuesto 9 (700 mg) en MeCN (10 ml) y 4 M de HCl en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se concentró dando el Compuesto 10 como una sal de HCl.

Se disolvió el Compuesto 9 (700 mg) en EtOH (8 ml) y LiOH 1 M (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, a continuación se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 M. Los sólidos se separaron por filtración, se secó y se liofilizó dando el Compuesto 11.

EJEMPLO 3

A. Éster etílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-*m*etil-pentanoico (R⁷ = -CH₂CH₃)

B. y ácido (2*S*,4*S*)-4-[(5-Cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-*m*etil-pentanoico (R⁷ = H)



Se disolvieron ácido 5-cloro-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (29,0 mg, 196 μmol , 1,5 equiv.) y HATU (74,7 mg, 196 μmol , 1,5 equiv.) en DMF (1,9 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (45,6 μl) y éster etílico del ácido (2S,4S)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico (sal de HCl, 50 mg, 130 μmol , 1,0 equiv.), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró dando el producto intermedio de éster, compuesto A. Este producto intermedio se disolvió en EtOH (1,0 ml) y 1 M de LiOH en agua (786 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto B (29,2 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_4$, 447,12; hallado 447,2.

C. Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (2S,4S)-4-[(5-Cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico ($R^7 = -\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ -morfolina)

Se disolvieron ácido (2S,4S)-4-*t*-butoxicarbonil-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico (150 mg, 359 μmol , 1,0 equiv.), HOBt (290 mg, 2,2 mmol, 6,0 equiv.) y EDCI (380 μl , 6,0 equiv.) en DCM (3 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-morfolin-etanol (470 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (~ 2 horas). La mezcla se diluyó a continuación con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró. Se añadieron MeCN (4,5 ml) y 4 M de HCl en dioxano (719 μl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 5-cloro-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (79,5 mg, 539 μmol , 1,5 equiv.) y HATU (205 mg, 539 μmol , 1,5 equiv.) en DMF (3,0 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (313 μl) y el producto intermedio sal de HCl. Después de 5 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc a continuación se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (43 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 560,20; hallado 560,0.

D. Éster 2-metanosulfonil-etílico del ácido (2S,4S)-4-[(5-Cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico ($R^7 = -(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$)

Se disolvieron ácido (2S,4S)-4-*t*-butoxicarbonil-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico (100 mg, 240 μmol , 1,0 equiv.), HOBt (970 mg, 720 μmol , 3,0 equiv.) y EDCI (130 μl , 3,0 equiv.) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 2-(metilsulfonil)etanol (240 mg, 1,9 mmol, 8,0 equiv.) y 4-metil-morfolina (100 μl , 4,0 equiv.). La mezcla se diluyó a continuación con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró. Se añadieron MeCN (2,4 ml) y 4 M de HCl en dioxano (240 μl , 4,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 5-cloro-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (35,3 mg, 240 μmol , 1,0 equiv.) y HATU (91,1 mg, 240 μmol , 1,0 equiv.) en DMF (1,9 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (125 μl) y el producto intermedio sal de HCl. Después de 5 minutos, la reacción se interrumpió con agua y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (42 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$, 553,12; hallado 553,4.

E. Éster 2-metoxi-etílico del ácido (2S,4S)-4-[(5-Cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico ($R^7 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)

Se disolvió ácido (2S,4S)-4-*t*-Butoxicarbonil-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-metil-pentanoico (80 mg, 190 μmol , 1,0 equiv.) en 2-metoxietanol (2,0 ml), seguido de la adición de 4 M de HCl en dioxano. La mezcla se calentó y se mantuvo a 75 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla se secó a vacío para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 5-cloro-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (28,3 mg, 192 μmol , 1,0 equiv.) y HATU (72,9 mg, 192 μmol , 1,0 equiv.) en DMF (2,0 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (66,8 μl) y el producto intermedio sal de HCl. Después de 5

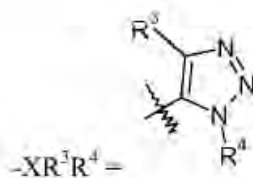
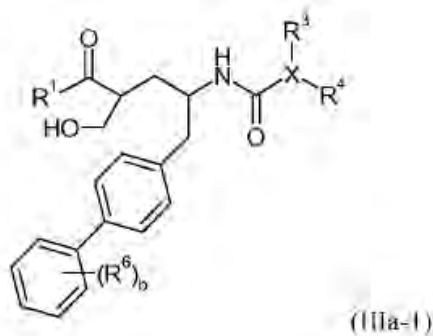
minutos, la reacción se interrumpió con agua y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (46 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₄H₂₆ClFN₄O₅, 505,16; hallado 505,1.

5 F. Éster 2-(2-metoxietoxi)etílico del ácido (2S,4S)-4-[(5-Cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-pentanoico (R¹ = -[(CH₂)₂O]₂CH₃)

10 Se disolvió ésteretílico del ácido (2S,4S)-4-[(5-Cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-pentanoico (60 mg, 0,1 mmol) en EtOH (2,0 ml, 34 mmol) y LiOH 1 M en agua (0,6 ml, 0,6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, se diluyó con agua, y se acidificó con HCl 1 M a pH ~ 4. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron. Una porción del material sólido (10 mg) se disolvió en 2-(2-metoxietoxi)-etanol, (2,0 ml, 17 mmol). Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,8 ml, 3,1 mmol) y la mezcla se calentó hasta a 75 °C durante 6 horas. El producto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (10 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₆H₃₀ClFN₄O₆, 549,18; hallado 549,2.

15 EJEMPLO 4

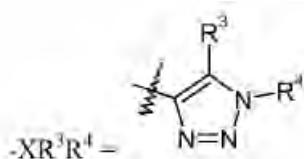
Seguendo los procedimientos que se describen en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la fórmula IIIa-1:



20

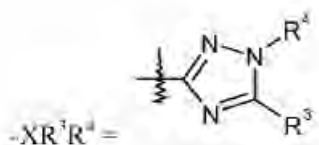
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
1	-OH	H	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,2
2	-OH	H	H	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₄	413,15	413,4
3	-OH	H	H	1	3'-F	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₄	413,15	413,5
4	-CH ₂ CH ₃	H	H	1	3'-F	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₄	441,19	441,4
5	-O(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	H	1	3'-F	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₅	471,20	471,6
6	-[O(CR ₂) ₂]-OCH ₃	H	H	1	3'-F	C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₆	515,22	515,4

- 25 1. Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 2. Ácido (2S,4S)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 3. Ácido (2S,4S)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 4. Ésteretílico del ácido (2S,4S)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 5. Éster 2-metoxi-etílico del ácido (2S,4S)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 30 6. Éster 2-(2-metoxi-etoxi)-etílico del ácido (2S,4S)-5-(3'-Fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
7	-OH	H	-OH	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅	411,16	411,2
8	-OH	H	-OH	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₅	429,15	429,2
9	-OH	H	H	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₄	429,13	429,2
10	-OH	H	-OH	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₅	445,12	445,4

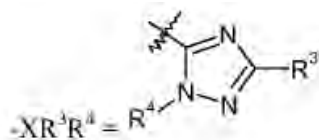
- 5 7. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 8. Ácido (2S,4S)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 9. Ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 10. Ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(1-hidroxi-1-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



10

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
11	-OH	H	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,2

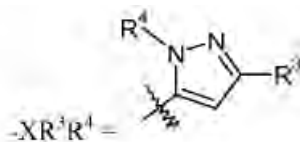
11. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico



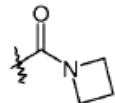
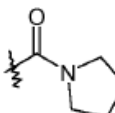
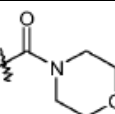
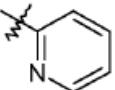
15

Ej.	R ₁	R ₃	R ₄	b	R ₆	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
12	-OH	H	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,0
13	-OH	-CH ₃	H	0	-	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	409,18	409,5
14	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅	411,16	411,4
15	-OCH ₂ CH ₃	-OH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅	439,19	439,4
16	-OH	Cl	H	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₄ O ₄	447,12	447,2

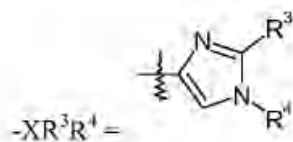
12. Ácido (S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
 13. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
 14. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-hidroxi-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
 15. Éster etílico del ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-hidroxi-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
 16. Ácido (2S,4S)-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-pentanoico



25

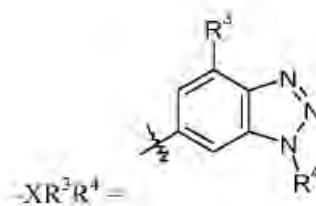
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
17	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	410,16	410,4
18	-OH	-COOH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆	438,16	438,4
19	-OH	-C(O)CH ₃	H	0	-	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅	436,18	436,4
20	-OH	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	0	-	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₅	465,21	465,4
21	-OH	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	0	-	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₅	465,21	465,4
22	-OH	-C(O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	0	-	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₆	509,23	509,4
23	-OH	-C(O)NH-ciclopropilo	H	0	-	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅	477,21	477,2
24	-OH		H	0	-	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅	477,21	477,4
25	-OH		H	0	-	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₅	491,22	491,4
26	-OH		H	0	-	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₆	507,22	507,4
27	-OH	2-cloro-fenilo	H	0	-	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	504,16	504,4
28	-OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	0	-	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₄	450,23	450,4
29	-OH	2-clorofenilo	H	1	3'-F	C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₃ O ₄	522,15	522,2
30	-OH		H	1	3'-F	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₄	489,19	489,2

17. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-hidroxi-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
 18. Ácido 5-((1S,3S)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-4-hidroxi-butylcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 19. Ácido (2S,4S)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoico
 5 20. Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 21. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 22. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-({5-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}-amino)-pentanoico
 23. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 10 24. Ácido (2S,4S)-4-[[5-(azetidín-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoico
 25. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[[5-(pirrolidín-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-pentanoico
 26. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[[5-(morfolín-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-pentanoico
 27. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[[5-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 28. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[[5-butyl-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 15 29. Ácido (2S,4S)-4-[[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-pentanoico
 30. Ácido (2S,4S)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico



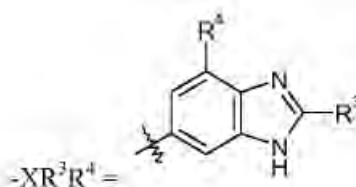
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
31	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	410,16	410,4

- 20 31. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(2-hidroxi-1H-imidazol-4-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico



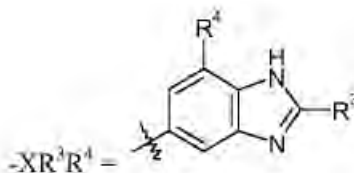
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
32	-OH	Cl	H	0	-	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	479,14	479,2
33	-OH	F	H	0	-	C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O ₄	463,17	463,0
34	-OH	H	-OH	1	3'-F	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₅	495,14	495,0

- 5 32. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 33. Ácido (*S*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-fluoro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 34. Ácido (*2S,4S*)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
35	-OH	-CH ₃	-CH ₃	0	-	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄	472,22	472,2
36	-OH		Cl	0	-	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	478,15	478,1
37	-OCH ₂ CH ₃		Cl	0	-	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	506,18	506,1
38	-OH	-CH ₃	Cl	0	-	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	492,16	492,1
39	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	Cl	0	-	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₄	520,19	520,2
40	-OH	-CH ₂ CH ₃	Cl	0	-	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	506,18	506,2

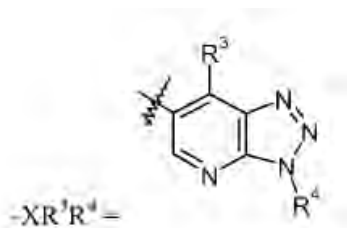
- 10 35. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(2,7-dimetil-3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 36. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 37. Éster etílico del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 38. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-2-metil-3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 15 39. Éster etílico del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-2-metil-3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico
 40. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-2-etil-3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico



- 20 41. Éster etílico del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-2-etil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
41	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Cl	0	-	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₄	534,21	534,2
42	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	-	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄	500,25	500,2

42. Éster etílico del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(2,7-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico

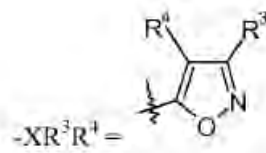


5

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
43	-OH	H	H	0	-	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄	446,18	446,0
44	-O-CH ₂ CH ₃	Cl	H	0	-	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	507,17	507,3

43. Ácido (*S*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-carbonil)-amino]-pentanoico

44. Éster etílico del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico



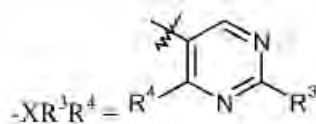
10

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
45	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₆	411,15	411,2
46	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	0	-	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆	439,18	439,4

45. Ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico

46. Éster etílico del ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-pentanoico

15

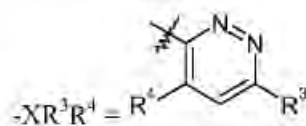


Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
47	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	422,16	422,2
48	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	0	-	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₅	450,20	450,2

47. Ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(2-hidroxi-pirimidin-5-carbonil)-amino]-pentanoico

48. Éster etílico del ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(2-hidroxi-pirimidin-5-carbonil)-amino]-pentanoico

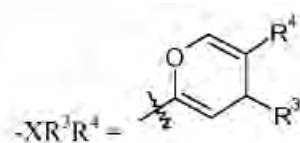
20



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
49	-OH	-OH	H	0	-	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	422,16	422,2

49. Ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(6-hidroxi-piridazina-3-carbonil)-amino]-pentanoico

25

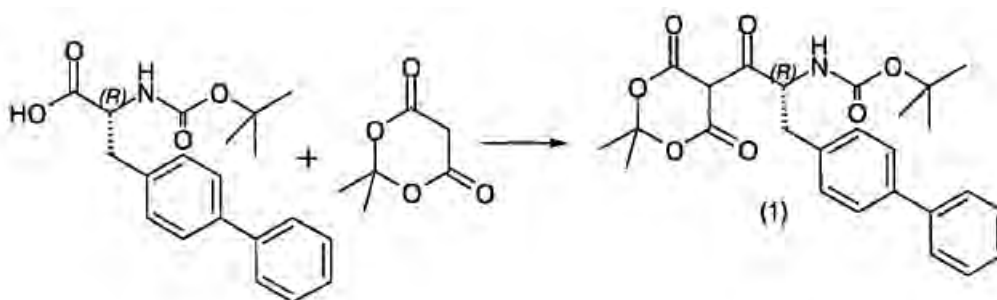


Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
50	-OH	=O	-OH	0	-	C ₂₄ H ₂₃ NO ₇	438,15	438,0

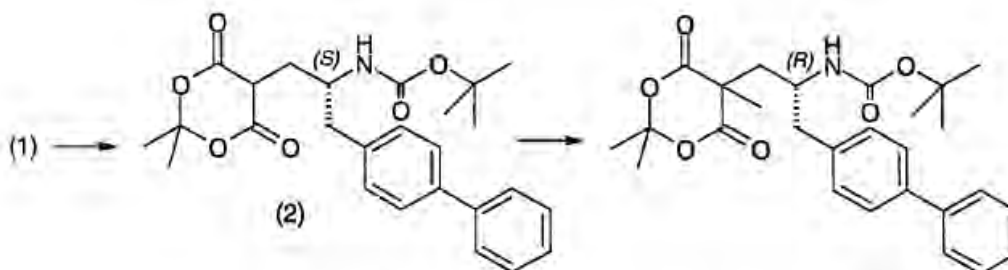
50. Ácido (2*S*,4*S*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-pentanoico

Preparación 4

Éster *t*-butílico del ácido [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilmetil)-etil]-carbámico



Se combinaron ácido (*R*)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilamino-propiónico (5,0 g, 15 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2,3 g, 16,1 mmol) en DMAP (3,2 g, 26,4 mmol). Se añadió DMAP adicional (2,0 g, 16,1 mmol) y DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 °C (purga de nitrógeno) durante 30 minutos. EDCI (HCl; 3,1 g, 16,1 mmol) se añadió en porciones, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0 °C con agitación. La mezcla se enfrió a continuación hasta -5 °C, se agitó a esa temperatura durante 3 horas, a continuación se dejó a -20 °C durante una noche. La mezcla se lavó a continuación con KHSO₄ acuoso 0,4 M (80 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), a continuación se secó sobre MgSO₄ durante una noche. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a continuación hasta sequedad dando el Compuesto 1 en bruto (3,2 g).



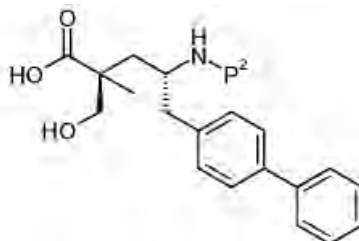
Se añadió AcOH (8,6 ml) a una solución del compuesto 1 en bruto (6,4 g, 14 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN anhidro (90 ml) se añadió AcOH (8,6 ml) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 30 minutos, a continuación se añadió borohidruro de sodio (1,3 g, 34,5 mmol, 2,5 equiv.) en pequeñas porciones a lo largo de 2 horas. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado y 1,7 M de NaCl en agua (30 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml), se secó bajo MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía (5 : 1 de heptano : EtOAc) dando el Compuesto 2(1,1 g, 98,4 % de pureza) como sólido de color amarillo claro.

Se disolvieron Compuesto 2 (5,0 g, 11 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (1,8 g, 13,2 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (33,9 ml) y se enfrió hasta 0 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (892 µl, 1,3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (23 °C) y se mantuvo durante una noche. Se añadieron NaCl acuoso saturado (35 ml) y EtOAc (35 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó. El residuo se trituroó con EtOAc (20 ml). El sólido se separó por filtración y se secó a vacío. El filtrado se concentró y se trituroó de nuevo con EtOAc dando el compuesto del título (3,9 g).

Preparación 5

Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-2-metil-pentanoico ($P^2 = \text{BOC}$) y ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico (P^2 eliminado)

5



10

15

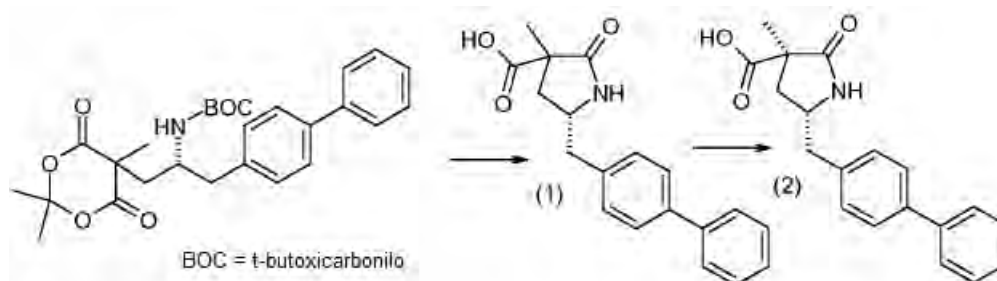
20

Agua destilada (140 ml) se purgó 30 minutos en atmósfera de nitrógeno, a continuación se canuló en un recipiente que contenía 0,1 M de dióxido de samario en THF (800 ml), teniendo precaución de no dejar entrar nada de aire en contacto con la solución. Mientras se mantenía una atmósfera de nitrógeno, se añadió a través de una cánula una solución desgasificada de éster t-butílico del ácido [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxinan-5-ilmetil)-etil]-carbámico (3,7 g, 8,0 mmol, 1,0 equiv.) y THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, a continuación se expuso al aire. Se añadieron NaCl acuoso saturado (12 ml), ácido cítrico al 10 % (6 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se extrajeron ambas capas. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (330 g de columna de oro, EtOAc al 50 % con AcOH al 0,5 %/gradiente de éter) dando el ácido protegido con BOC ($P^2 = \text{BOC}$) (1,4 g). El ácido protegido con BOC se disolvió en MeCN (10 ml), seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (10 ml). El disolvente se evaporó y el producto se sometió a separación azeotrópica con tolueno (2 x) dando el ácido. (P^2 eliminado) (1,0 g).

Preparación 6

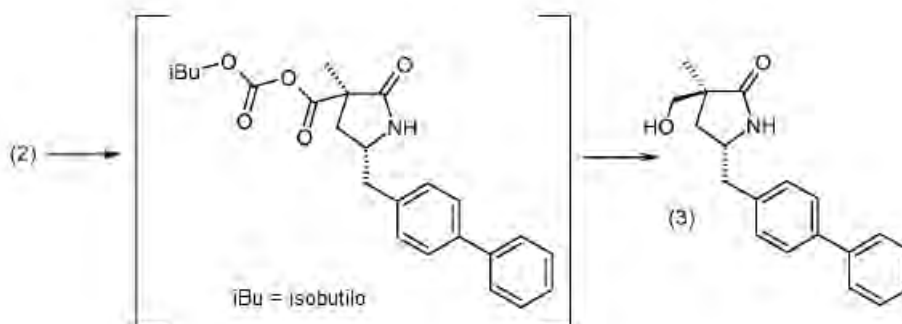
Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico

25



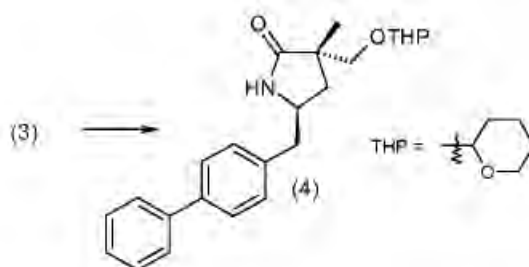
30

Se combinó éster t-butílico del ácido [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-etil]-carbámico (400,0 g, 855,5 mmol) con CPME (2 l) para formar una pasta. La pasta se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 3,0 M en CPME (2,0 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, dando una pasta fluida. La filtración y el secado produjeron el Compuesto 1 como una mezcla 93 : 7 de diastereoisómeros (206 g total). La resuspensión en MeTHF (1 l) a temperatura ambiente seguido de la adición de CPME (1 l; preparar una pasta durante una noche a temperatura ambiente) produjo el Compuesto 2 (170 g; 98 % de pureza).

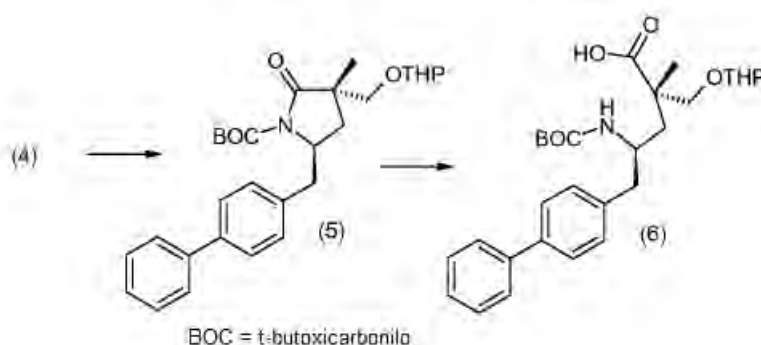


35

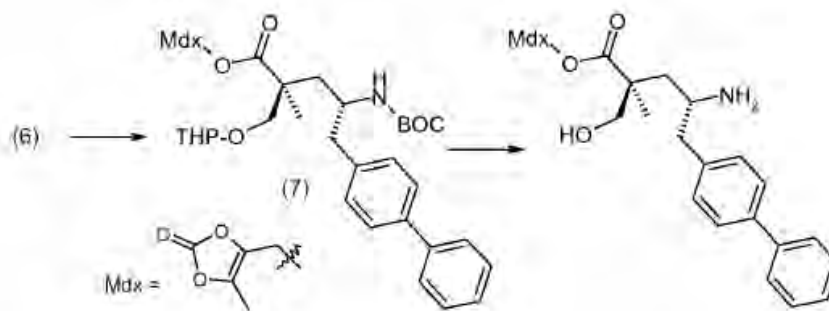
Se combinó Compuesto 2 (25,0 g, 80,8 mmol) con THF (500 ml) y 4-metilmorfolina (25 ml, 230 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C (temp. de camisa fijada a -5 °C) y cloroformiato de isobutilo (21,0 ml, 162 mmol) se añadió gota a gota a través de embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió gota a gota tetrahidroborato de sodio (12,2 g, 323 mmol) disuelto en agua (40 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos (> 98 % de conversión). La reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 M (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se retiró por destilación, dejando una pasta de color blanco. La pasta se agitó durante 60 minutos y a continuación se filtró (partículas pequeñas, filtración lenta) dando el Compuesto 3 en forma de un sólido de color blanco (23 g; > 98 % de pureza).



Se combinaron Compuesto 3 (300 g, 1,0 mol) y DCM (3,8 l) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron dihidropirano (185 ml, 2,0 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (52,5 g, 305 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso (10 : 90, NaHCO₃ : agua, 3 l) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ seguido de eliminación del disolvente hasta aproximadamente 500 ml. En el producto en bruto se añadió diisopropil éter (2 l) y cristales de siembra. La pasta resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La filtración y el secado produjeron el Compuesto 4 cristalino (320 g; > 98 % de pureza).

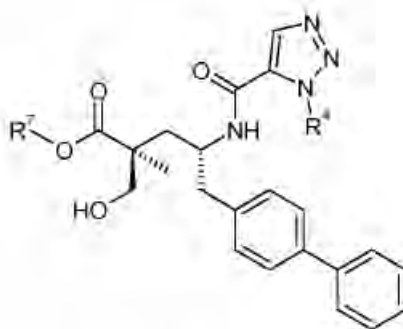


Compuesto 4 (320,0 g, 843,2 mmol) se disolvió en THF (2,5 l) dando a solución clara, que se purgó con nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bis(trimetilsililo)amida de sodio 1,0 M en THF (920 ml, 920 mmol) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos a continuación se añadió gota a gota dicarbonato de di-*t*-butilo (202 g, 926 mmol) disuelto en THF (500 ml) a lo largo de 1 hora, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (> 99 % de conversión en Compuesto 5). La mezcla se enfrió hasta < 5 °C seguido de la adición de LiOH acuoso 1,0 M (2,5 l, 2,5 mol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante una noche a 27 °C (~ 4 % de material de partida restante). La mezcla se calentó a 35 °C durante 4 horas (> 98 % de conversión), a continuación se enfrió hasta 15 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (3 l) y NH₄Cl acuoso saturado (0,37 : 0,63, NH₄Cl : agua, 3 l). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 l) y NaCl acuoso saturado (3 l). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ (1 kg), seguido de eliminación del disolvente dando el Compuesto 6 en bruto (463 g) como sólido pegajoso vidrioso.



Se disolvió el Compuesto 6 en bruto (79,4 g) en DMF (640 ml). K_2CO_3 , (23,8 g, 172 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C seguido de adición de 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (20,6 ml, 188 mmol). La mezcla se mantuvo a 0 °C y se agitó a lo largo de 3 horas (~ 55 % de material de partida y ~ 38 % de producto). La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente (20,2 °C) durante una noche (~ 16 horas; el material de partida no era detectable). Se añadió EtOAc (1,5 l). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso 3 M (2 x 1,5 l) y NaCl acuoso saturado (1,5 l), se secó con Na_2SO_4 (40 g), seguido de eliminación del disolvente dando el Compuesto 7 en bruto como un aceite espeso. El compuesto 7 en bruto se disolvió en DCM (500 ml), seguido de la adición de HCl acuoso 3,0 M en CPME (798 ml, 2,4 mol). Se añadieron cristales de siembra y la mezcla resultante se agitó durante una noche dando una pasta fluida. El volumen se redujo a la mitad y la pasta resultante se filtró, se pasó a un matraz, y la torta del filtro se lavó con diisopropil éter dando el compuesto del título como un sólido de color blanco apagado sal de HCl (69,1 g; 96,2 % de pureza).

15 EJEMPLO 5



20 A. Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-aminol]-pentanoico (R⁴ = H; R⁷ = H)

Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (130 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) y HATU(400 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.) en DIPEA (167 μ l) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente en DMF (0,2 ml). Se añadió DIPEA (3 equiv.) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (300 mg, 957 μ mol, 1,0 equiv.) disuelto en DMF (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa a continuación se liofilizó dando el compuesto del título (120 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_4$, 409,18; hallado 409,4.

Obsérvese que, como se explica en el presente documento, compuestos como estos pueden existir en una forma tautomérica, por ejemplo, como ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico.

35 B. Éster etílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino-1-pentanoico (R⁴ = H; R⁷ = -CH₂CH₃)

Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (11,5 mg, 102 μ mol, 1,2 equiv.) y HATU (38,6 mg, 102 μ mol, 1,2 equiv.) en DMF (0,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió DIPEA (29,5 μ l, 2,0 equiv.) dando el ácido activado. Se disolvió ácido (2S, 4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (35 mg, 85 μ mol, 1,0 equiv.) en EtOH y se añadió 4 M de HCl en dioxano (423 μ l). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante una noche, a continuación se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 5 - 60 % en agua a lo largo de 18 minutos. Las fracciones limpias se combinaron y se secaron a vacío hasta sequedad, a continuación se combinaron con el ácido activado. Después de 20 minutos, la

reacción se interrumpió con agua y el producto se secó a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (4 mg, > 95 % de pureza. EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_4$, 437,21; hallado 437,3.

C. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^5 = -CH_2-5\text{-metil-[1,3]dioxol-2-ona}$)

Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (100 mg, 245 μmol , 1,0 equiv.), EDCI (52 μl , 294 μmol , 1,2 equiv.) y HOBt (39,7 mg, 294 μmol , 1,2 equiv.) en DCM (5 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (127 mg, 979 μmol , 4,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió 4-metilmorfolina (40,4 μl , 1,5 equiv.). Después de 1 hora, el material en bruto se disolvió en AcOH y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (20 mg). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{27}H_{28}N_4O_7$, 521,20; hallado 521,4.

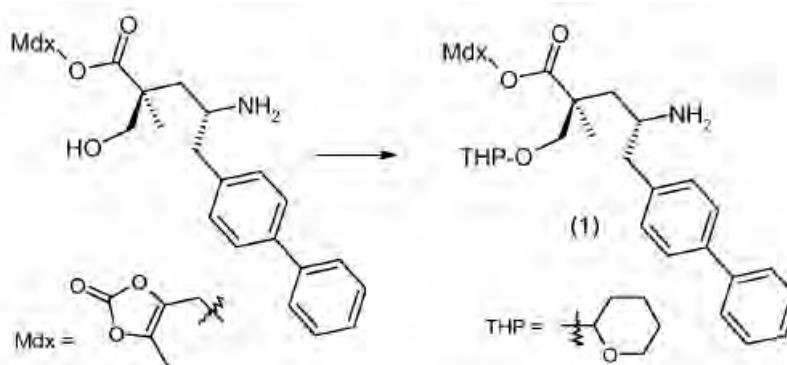
Obsérvese que, como se explica en el presente documento, compuestos como estos pueden existir en una forma tautomérica, por ejemplo, como éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico.

Preparación de éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico cristalino

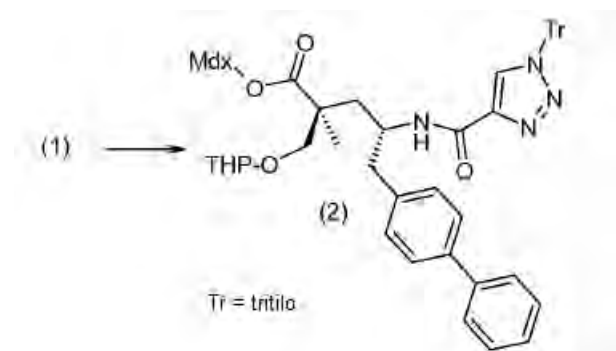
Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (50 mg) se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc en un vial pequeño. Este vial se colocó en un vial más grande que contenía hexanos (difusión de vapor). El vial más grande se tapó a continuación y se dejó reposar durante una noche, dando gotas vidriosas oleosas. La sonicación convirtió las gotas en un sólido gomoso. El sólido gomoso se dejó reposar a temperatura ambiente (cerrado) durante 3 días, dando sólidos crujientes de color blanco formados sobre las paredes. La sonicación proporcionó cristales aciculares birrefringentes finos (usados como cristales de siembra más adelante).

Éster 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (18,0 g, 34,6 mmol) se disolvió en MeOH (110 ml, 2700 mmol). Se añadió lentamente agua (100 ml) hasta que la solución se volvió turbia (70 ml). Se añadieron semillas y la mezcla se agitó durante dos horas, dando una pasta fluida que se espesó de forma gradual. El agua restante se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron (16,2 g). El producto se analizó mediante difracción de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico, tal como se describe en los ejemplos a continuación, y se determinó que era el material cristalino del título.

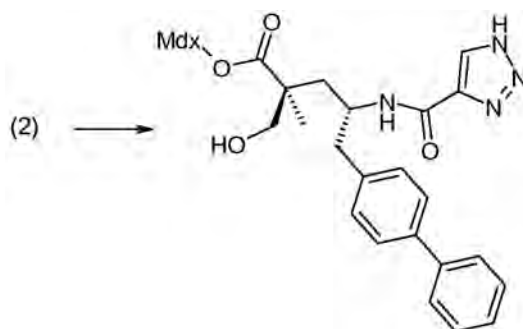
Preparación alternativa de éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico cristalino



Se combinaron éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilico del ácido (2S,4R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (350 g, 757,7 mmol) y DCM (4 l) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron dihidropirano (173 ml, 1,9 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (19,6 g, 113,6 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 18 horas (> 95 % de conversión). Se añadió diisopropil éter (2 l) y la solución se concentró mediante evaporación rotatoria. La pasta resultante se agitó a 4 °C durante 4 horas. La filtración y el secado produjeron el Compuesto 1 (312 g; > 98 % de pureza).



Se disolvió ácido 1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (2823 g, 796 mmol) en THF (6 l). Se añadió DIPEA (330 ml, 1,9 mol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió HCTU (380 g, 918 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió Compuesto 1 (312 g, 612 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos (conversión completa). La reacción se interrumpió con agua (5 l), seguido de la adición de EtOAc (5 l). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (5 l), se secó con Na₂SO₄, y se concentró mediante evaporación rotatoria. El producto en bruto se resuspendió en 5 volúmenes de MeOH dando el Compuesto 2 (400 g; > 98 % de pureza).



Se disolvió el Compuesto 2 (40,0 g, 47,2 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (200 ml) y se agitó para ayudar a la disolución (> 95 % desprotección después de 2 horas a temperatura ambiente). Se añadió agua (200 ml) lentamente hasta que la solución se volvió turbia (100 ml). Se añadieron cristales de siembra y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos dando una pasta fluida. El agua restante se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La filtración y el secado produjeron el compuesto del título como material de calidad intermedia (30 g). Este material se suspendió en EtOAc (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron hexanos (150 ml) lentamente a través de embudo de adición y la pasta fluida resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La filtración y el secado produjeron el material cristalino del título (15,3 g; 99,1 % de pureza).

D. Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-aminol]-pentanoico (R⁴H; R¹ = -(CH₂)₂-morfolina)

Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (300 mg, 726 μmol, 1,0 equiv.), EDCI (770 μl, 6,0 equiv.) y HOBt (590 mg, 4,4 mmol, 6,0 equiv.) en DCM (6 ml). Después de agitar durante 2 minutos, se añadió 4-morfolinetanol (879 μl, 10,0 equiv.), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El material se purificó (columna de fase inversa: MeCN al 5 - 60 % en agua con TFA al 0,05 % a lo largo de 30 min; compuesto se eluyó entre MeCN al 35 - 45 % en agua) y las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron. Se añadieron MeCN (7,2 ml) y 4 M de HCl en dioxano (720 μl) al material liofilizado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y a continuación se eliminó el disolvente dando el producto intermedio. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (82 mg, 726 μmol, 1,0 equiv.), HATU (280 mg, 720 μmol, 1,0 equiv.) y DMF (5,8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadieron DIPEA (505 μl, 4,0 equiv.) y el producto intermedio, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (60 mg, 95 % de pureza). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₈H₃₅N₅O₅, 522,26; hallado 522,4.

E. Éster 2-metoxi-etílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-aminol]-pentanoico (R⁴ = H; R¹ = -(CH₂)₂OCH₃)

Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (49,7 mg, 439 μmol, 0,8 equiv.), DIPEA (230 ml) y HATU (167 mg,

439 μmol , 0,8 equiv.) en DMF (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos dando el ácido activado. Se disolvió ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (218 mg, 527 μmol , 1,0 equiv.) en 4 M de HCl en dioxano (2 ml) y EtOH (4 ml). La mezcla se agitó durante una noche a 70 °C. El producto se evaporó a vacío y se sometió a separación azeotrópica con tolueno, a continuación se combinó con el ácido activado. Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió con AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (40 mg). EM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$, 467,22; hallado 467,4.

F. Éster 2-(2-metoxi-etoxi)-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($\text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^7 = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)

Se disolvió ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (100 mg, 245 μmol , 1,0 equiv.) en 4 M de HCl en dioxano (0,6 ml) y 2-(2-metoxietoxi)-etanol (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. El disolvente se evaporó y se añadió AcOH. El producto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (70 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$, 511,25; hallado 511,4

G. Éster 2-metanosulfonil-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-U4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($\text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^7 = -(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2\text{CH}_3$)

Se disolvieron ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (207 mg, 501 μmol , 1,0 equiv.), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol, 3,0 equiv.) y EDCI (260 μl , 3,0 equiv.) en DCM (4 ml). Después de agitar durante 2 minutos, se añadieron 2-(metilsulfonilo)etanol (0,5 g, 4,0 mmol, 8,0 equiv.) y 4-metilmorfolina (220 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua. La fase de DCM se separó y se concentró, a continuación se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10 - 100 %/hexanos). Se añadieron MeCN (2 ml) y 4 M de HCl en dioxano (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto intermedio sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa de acoplamiento. Se disolvieron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (56,6 mg, 501 μmol , 1,0 equiv.), HATU (190 mg, 501 μmol , 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de DIPEA (262 μl) y el producto intermedio sal de HCl. Después de 10 minutos, la reacción se interrumpió con AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (28 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$, 515,19; hallado 515,4.

H. Éster isopropílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($\text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^7 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Se combinó ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (76 mg, 242 μmol) en MeCN (0,4 ml, 8 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (242 μl , 969 μmol) con propan-2-ol (0,5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se observó precipitación sólida (~ 30 minutos). El disolvente se evaporó a vacío y los sólidos se sometieron a separación azeotrópica en tolueno y se secó a vacío. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μl , 969 μmol) y HATU (92 mg, 242 μmol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con los sólidos secados, se disolvió previamente en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (38 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$, 451,23; hallado 451,4.

I. Éster 2-dimetilamino-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($\text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^7 = -(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

Se disolvieron ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (125 mg, 302 μmol), HOBt (240 mg, 1,8 mmol) y EDCI (320 μl , 1,8 mmol) en DCM y se agitó durante 2 minutos. Se añadió *N,N*-dimetilaminoetanol (304 μl , 3,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se secó, se concentró, a continuación se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; MeCN al 5 - 70 % en agua con TFA al 0,5 %). El material purificado se combinó con MeCN (3,0 ml, 58 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se sometió a separación azeotrópica con tolueno (2 x) dando éster 2-dimetilamino-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μl , 969 μmol) y HATU (92 mg, 242 μmol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster 2-dimetilamino-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (93 mg, 240 μmol), se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (30 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$, 480,25; hallado 480,4.

J. Éster butílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -(CH_2)_3CH_3$)

5 Se combinó ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (76 mg, 242 μ mol) en MeCN (0,4 ml, 8 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (242 μ l, 969 μ mol) con butan-1-ol (0,5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se observó precipitación sólida (~ 30 minutos). El disolvente se evaporó a vacío y los sólidos se sometieron a separación azeotrópica en tolueno y se secaron a vacío. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con los sólidos secados, se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (30 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}N_4O_4$, 465,24; hallado 465,4.

15 K. Éster propílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -(CH_2)_2CH_3$)

20 Se combinó ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (76 mg, 242 μ mol) en MeCN (0,4 ml, 8 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (242 μ l, 969 μ mol) con propan-1-ol (0,5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se observó precipitación sólida (~ 30 minutos). El disolvente se evaporó a vacío y los sólidos se sometieron a separación azeotrópica en tolueno y se secaron a vacío. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con los sólidos secados, se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (24 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{25}H_{30}N_4O_4$, 451,23; hallado 451,4.

L. Éster 2-piperidin-1-il-etílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)aminol]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -(CH_2)_2$ -piperidinilo)

30 Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (125 mg, 302 μ mol), HOBt (240 mg, 1,8 mmol) y EDCI (320 μ l, 1,8 mmol) en DCM y se agitó durante 2 minutos. Se añadió N-(2-hidroxietilo)piperidina (401 μ l, 3,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó, se concentró, a continuación se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; MeCN al 5 - 70 % en agua con TFA al 0,5 %). El material purificado se combinó con MeCN (3,0 ml, 58 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se sometió a separación azeotrópica con tolueno (2 x) dando éster 2-piperidin-1-il-etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

40 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster 2-piperidin-1-il-etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (103 mg, 242 μ mol), se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (40 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{29}H_{37}N_5O_4$, 520,28; hallado 520,4.

M. Éster 3-metil-butílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$)

50 Se combinó ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (76 mg, 242 μ mol) en MeCN (0,4 ml, 8 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (242 μ l, 969 μ mol) con 3-metil-butan-1-ol (0,5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se observó precipitación sólida (~ 30 minutos). El disolvente se evaporó a vacío y los sólidos se sometieron a separación azeotrópica en tolueno y se secaron a vacío. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con los sólidos secados, se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (28 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{27}H_{34}N_4O_4$, 479,26; hallado 479,4.

60 N. Éster pentílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -(CH_2)_4CH_3$)

65 Se combinó ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (76 mg, 242 μ mol) en MeCN (0,4 ml, 8 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (242 μ l, 969 μ mol) con pentan-1-ol (0,5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se observó precipitación sólida (~ 30 minutos). El disolvente se evaporó a vacío y los sólidos se sometieron a separación azeotrópica en tolueno y se secaron a vacío. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-

carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con los sólidos secados, se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (30 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{27}H_{34}N_4O_4$, 479,26; hallado 479,4.

O. Éster isobutílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2CH(CH_3)_2$)

Se combinó ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (76 mg, 242 μ mol) en MeCN (0,4 ml, 8 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (242 μ l, 969 μ mol) con 2-metil-propan-1-ol (0,5 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que se observó precipitación sólida (~ 30 minutos). El disolvente se evaporó a vacío y los sólidos se sometieron a separación azeotrópica en tolueno y se secaron a vacío. Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con los sólidos secados, se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (36 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}N_4O_4$, 465,24; hallado 465,4.

P. Éster indan-5-ílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = \text{indanilo}$)

Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (118 mg, 290 μ mol), HOBt (118 mg, 871 μ mol), y EDCI (154 μ l, 871 μ mol) en DCM y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 5-indanol (310 mg, 2,3 mmol) y 4-metilmorfolina (128 μ l, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y la fase de DCM se separó y se concentró. se añadió AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (1,4 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{31}H_{32}N_4O_4$, 525,24; hallado 525,4.

Q. Éster de oxetan-3-ílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = \text{oxetanilo}$)

Se disolvieron ácido (2S, 4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol), HOBt (98 mg, 720 μ mol), y EDCI (130 μ l, 720 μ mol) en DCM y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron oxetan-3-ol (140 mg, 1,9 mmol) y 4-metilmorfolina (110 μ l, 970 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y la fase de DCM se separó y se concentró. El producto se purificó a continuación (columna de cromatografía de fase inversa Interchim) y se secó a vacío. El material purificado se combinó con MeCN (1 ml, 20 mmol) y HCl 4 M en dioxano (240 μ l, 970 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente dando (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico éster oxetan-3-ílico del ácido.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,0274 g, 0,242 mmol), DIPEA (169 μ l, 969 μ mol) y HATU (92 mg, 242 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster oxetan-3-ílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (89,5 mg, 242 μ mol), se predisolvió en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (17 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{25}H_{28}N_4O_5$, 465,21; hallado 465,4.

R. Éster 2-morfolin-4-il-2-oxo-etílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2C(O)\text{-morfolinilo}$)

Se añadió 4-(2-cloroacetilo)morfolina (63 mg, 387 μ mol) a una mezcla de ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol) y Et_3N (35 μ l, 254 μ mol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío dando éster 2-morfolin-4-il-2-oxo-etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster 2-morfolin-4-il-2-oxo-etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (54 mg, 120 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (35 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{28}H_{33}N_5O_6$, 536,24; hallado 536,2.

65

S. Éster dimetilcarbamoilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2C(O)-N(CH_3)_2$)

Se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (40 μ l, 387 μ mol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol) y Et₃N (35 μ l, 254 μ mol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío dando éster dimetilcarbamoilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster dimetilcarbamoilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (49 mg, 120 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (51 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para C₂₆H₃₁N₅O₅, 494,23; hallado 494,2.

T. Éster metoxicarbonilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2C(O)-OCH_3$)

Se añadió éster metílico del ácido cloroacético (34 μ l, 387 μ mol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol) y Et₃N (35 μ l, 254 μ mol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío dando éster metoxicarbonilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster metoxicarbonilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (47,8 mg, 124 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (18 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para C₂₅H₂₈N₄O₆, 481,20; hallado 481,2.

U. Éster acetoximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2OC(O)CH_3$)

Se añadió acetato de bromometilo (38 μ l, 387 μ mol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol) y Et₃N (35 μ l, 254 μ mol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío dando éster acetoximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster acetoximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (47,8 mg, 124 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (3 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para C₂₅H₂₈N₄O₆, 481,20; hallado 481,2.

V. Éster butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$)

Se añadió butirato de clorometilo (49 μ l, 387 μ mol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol) y Et₃N (35 μ l, 254 μ mol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío dando éster butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (51 mg, 120 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se

purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (1 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}N_4O_6$, 509,23; hallado 509,4.

5 W. Éster benciloxycarbonilmetílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2C(O)O$ -bencilo)

10 Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol), HOBt (98 mg, 726 μ mol), y EDCI (128 μ l, 726 μ mol) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron glicolato de bencilo (274 μ l, 1,9 mmol) y 4-metilmorfolina (106 μ l, 967 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación la reacción se interrumpió con agua. La fase de DCM se separó, se concentró, se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim), y se secó a vacío. El material purificado se combinó con MeCN (1 ml, 20 mmol) y HCl 4 M en dioxano (240 μ l, 970 μ mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a continuación dando éster benciloxycarbonilmetílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico.

15 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster benciloxycarbonilmetílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (57,2 mg, 124 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (19 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{31}H_{32}N_4O_6$, 557,23; hallado 557,2.

20 X. Éster 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -(CH_2)_2$ -oxopirrolidinilo)

25 Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol), HOBt (98 mg, 726 μ mol), y EDCI (128 μ l, 726 μ mol) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron 1-(2-hidroxi-etil)-2-pirrolidona (218 μ l, 1,9 mmol) y 4-metilmorfolina (106 μ l, 967 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación la reacción se interrumpió con agua. La fase de DCM se separó, se concentró, se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim), y se secó a vacío. El material purificado se combinó con MeCN (1 ml, 20 mmol) y HCl 4 M en dioxano (240 μ l, 970 μ mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a continuación dando éster 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2- hidroxiometil-2-metil-pentanoico.

30 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (52,6 mg, 124 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (13 mg; pureza del 95 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{28}H_{33}N_5O_5$, 520,25; hallado 520,4.

35 Y. Éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 = -CH_2OC(O)OCH_2CH_3$)

40 Se añadió Carbonato de clorometil-etilo (54 mg, 387 μ mol) a una mezcla de ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol) y Et_3N (35 μ l, 254 μ mol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío dando éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico.

45 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 μ mol), DIPEA (86,3 μ l, 496 μ mol) y HATU (47,1 mg, 124 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (51 mg, 120 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (5 mg; pureza del 90 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{26}H_{30}N_4O_7$, 511,21; hallado 511,6.

50 Z. Éster bencilico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = H$; $R^7 =$ bencilo)

55 Se disolvieron ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxiometil-2-metil-pentanoico (100 mg, 242 μ mol), HOBt (98 mg, 726 μ mol), y EDCI (128 μ l, 726 μ mol) en DCM (2 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron alcohol bencilico (200 μ l, 1,9 mmol) y 4-metilmorfolina (106 μ l, 967 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación la reacción se interrumpió con agua. La fase de DCM se separó, se concentró, se purificó ((columna de cromatografía de fase inversa Interchim), y se

secó a vacío. El material purificado se combinó con MeCN (1 ml, 20 mmol) y HCl 4 M en dioxano (240 µl, 970 µmmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a continuación dando éster bencílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

5 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (14 mg, 124 µmol), DIPEA (86,3 µl, 496 µmol) y HATU (47,1 mg, 124 µmol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster bencílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (50 mg, 120 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (13 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₉H₃₀N₄O₄, 499,23; hallado 499,4.

ZA. Éster (S)-2-amino-3-metil-butiloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁴ = H; R⁷ = -CH₂OC(O)CH(NH₂)]CH(CH₃)-₂]

15 Se añadió éster clorometílico del ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butírico (232 mg, 774 µmol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (0,2 g, 484 µmol) y Et₃N (71 µl, 508 µmol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió MeCN (2 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se sometió a separación azeotrópica con tolueno (1 x) dando éster (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

25 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (18 mg, 156 µmol), DIPEA (81,6 µl, 468 µmol) y HATU (59,3 mg, 156 µmol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (90 mg, 160 µmol) disuelto en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y el disolvente se evaporó. El sólido restante se disolvió en ácido fórmico al 4,4 % desgasificado-metanol (5 ml) en un matraz que contenía negro de paladio (~ 100 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó continuamente a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH. El disolvente se evaporó y el producto se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título (25 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₂₈H₃₅N₅O₆, 538,26; hallado 538,4.

35 ZB. Éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁴ = H; R⁷ = -CH₂OC(O)CH[NH(COOCH₃)]CH(CH₃)₂]

40 Se añadió éster clorometílico del ácido (S)-2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (140 mg, 630 µmol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (0,2 g, 484 µmol) y Et₃N (71 µl, 508 µmol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Cuando se había completado la reacción, el producto se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió MeCN (2 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se sometió a separación azeotrópica con tolueno (1 x) dando éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

45 Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (45,2 mg, 400 µmol), DIPEA (209 µl, 1,2 mmol) y HCTU (165 mg, 400 µmol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (200 mg, 400 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. El producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (15 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₃₀H₃₇N₅O₈, 596,26; hallado 596,4.

55 ZC. Éster (R)-1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-bimetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁴ = H; R⁷ = -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo)

ZD. Éster (S)-1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁴ = H; R⁷ = -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo)

60 Se añadió carbonato de 1-cloroetil-ciclohexilo (240 mg, 1,2 mmol) a una mezcla de ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (300 mg, 726 µmol) y Et₃N (106 µl, 762 µmol) en acetona (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas y la reacción se supervisó para determinar la compleción. Se separaron los isómeros individuales (~ 1 : 1) y se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim) se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió MeCN (2 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se sometió a separación azeotrópica con tolueno (1 x) dando éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico.

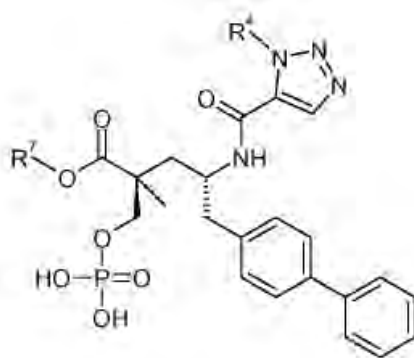
Se combinaron ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (45,2 mg, 400 μmol), DIPEA (209 μl , 1,2 mmol) y HCTU (165 mg, 400 μmol) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se combinó a continuación con éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (193 mg, 400 μmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y la reacción se interrumpió con AcOH. Los productos se purificaron y se separaron mediante HPLC preparativa, a continuación se liofilizó dando el Compuesto ZC (20 mg; pureza del 95 %), EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$, 579,27; hallado 579,6, y compuesto ZD (15 mg; pureza del 95 %), EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$, 579,27; hallado 579,6.

ZE. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1-fosfonooximetil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]pentanoico ($R^4 = -\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; $R^7 = -\text{CH}_2$ -5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)

A una solución de éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3] triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (200 mg, 0,4 mmol) en DMF (1,2 ml, 15,4 mmol) se añadió K_2CO_3 (58,4 mg, 0,423 mmol) y éster clorometílico de éster di-*t*-butílico de ácido fosfórico (99,4 mg, 384 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (durante una noche), a continuación se evaporó a presión reducida. El material en bruto se diluyó a continuación con EtOAc y se añadió una solución de HCl 1 M para llevar el pH a 4 - 5. La fase orgánica se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con agua seguido de NaCl acuoso saturado, se secó sobre MSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 - 90 % en hexanos).

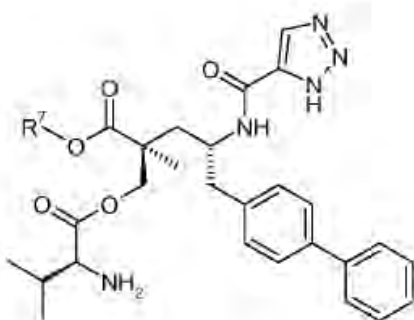
Se disolvió el producto intermedio purificado en DCM (739 μl , 11,5 mmol). Se añadió TFA (0,5 ml, 6 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (20 minutos). La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título y su tautómero, éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3-fosfonooximetil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (15 g total). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{P}$, 631,17; hallado 631,0.

ZF. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-fosfonooximetil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico ($R^4 = \text{H}$; $R^7 = -\text{CH}_2$ -5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)



Una solución de éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (60,0 mg, 115 μmol) en piridina (103 μl , 1,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución de fosforilo (97 μl , 1,0 mmol) en acetona (338 μl , 4,6 mmol) a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a continuación se purificó (cromatografía de fase inversa Interchim) dando el compuesto del título (45 mg; pureza del 100 %). EM m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$, 601,16; hallado 601,1.

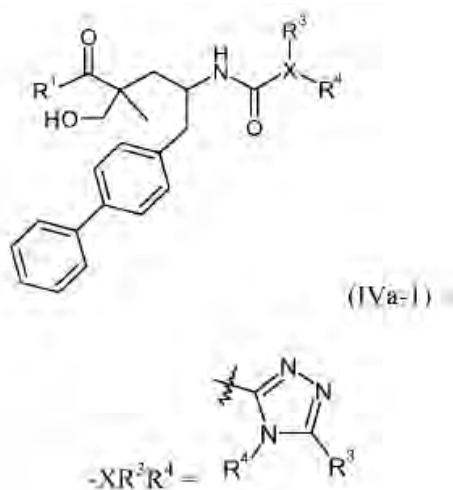
ZG. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-2-((*S*)-2-Amino-3-metil-butiriloximetil)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-entanoico ($R^4 = \text{H}$; $R^7 = -\text{CH}_2$ -5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)



Se combinaron N-(*t*-butoxicarbonil)-L-valina (75 mg, 340 μ mol), HOBt (47 mg, 0,34 mmol), EDCI (0,061 ml, 0,34 mmol) y DCM (1,8 ml, 29 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (150 mg, 290 μ mol) y 4-metilmorfolina (38 μ l, 340 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se evaporó. El material en bruto se purificó mediante columna de fase inversa (columna de cromatografía de fase inversa Interchim) dando el compuesto del título (60,8 mg; pureza del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. EM *m/z* [M + H]⁺ calc. para C₃₂H₃₇N₅O₈, 620,26; hallado 620,3.

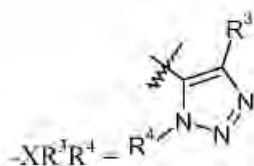
EJEMPLO 6

Siguiendo los procedimientos que se describen en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la fórmula IVa-1:



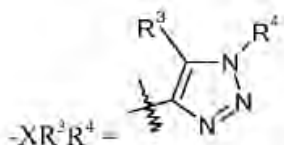
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
					calc.	hallado
1	-OH	Cl	H	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	443,14	443,2
2	-OH	-OH	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₅	425,17	425,2

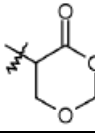
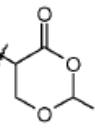
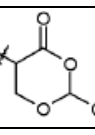
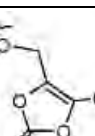

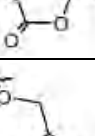
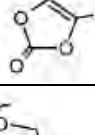
1. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2*H*-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico
2. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-hidroxi-2*H*-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
					calc.	hallado
3	-OH	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	409,18	409,4

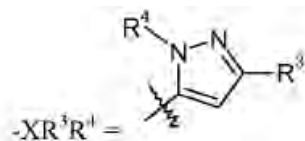
3. Ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	EM m/z: [M + H] ⁺	
					calc.	hallado
4	-OH	H	-OH	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₅	425,17	425,2
5	-OH	H	-CH ₂ O-C(O)CH-[CH(CH ₃) ₂]-NHC(O)-OCH ₃	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₈	596,26	596,4
6	-OH	H	bencilo	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₄	499,23	499,4
7		H	-CH ₃	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₄	435,20	435,2
8		H	-CH ₃	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449,21	449,4
9		H	-CH ₃	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449,21	449,4
10	-OH	H	-CH ₂ O-C(O)CH-[CH(CH ₃) ₂]-NH ₂	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₆	538,26	538,6
11		H	-CH ₂ O-C(O)CH-[CH(CH ₃) ₂]-NH ₂	C ₃₃ H ₃₉ N ₅ O ₉	650,27	650,4
12		H	-CH ₂ O-C(O)CH-(fenil)-NH ₂	C ₃₆ H ₃₇ N ₅ O ₉	684,26	684,6
13		H	-CH ₂ O-C(O)CH-(bencil)-NH ₂	C ₃₇ H ₃₉ N ₅ O ₉	698,27	698,4
14		H	-CH ₂ O-C(O)CH ₂ -NH ₂	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₉	608,23	608,4

4. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico
5. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[[1-((*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiriloximetil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico
6. Ácido (2*S*,4*R*)-4-[(1-bencil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico
7. [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-((*S*)-5-metil-4-oxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-etil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
8. [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-((2*S*,5*S*)-2,5-dimetil-4-oxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-etil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
10. Ácido 1-metil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-4-oxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-etil]-amida
10. Ácido (2*S*,4*R*)-4-[[1-((*S*)-2-Amino-3-metil-butiriloximetil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico
15. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-[[1-((*S*)-2-amino-3-metil-butiriloximetil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico
12. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-[[1-((*R*)-2-amino-2-fenil-acetoximetil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico
13. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-[[1-((*S*)-2-amino-3-fenil-propioniloximetil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico
- 20

14. Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-[[1-(2-amino-acetoximetil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico

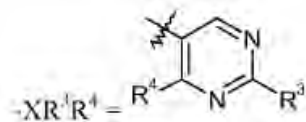


5

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
					calc.	hallado
15	-OH	-COOH	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₆	452,17	452,2
16	-OH	-COCH ₃	H	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₅	450,20	450,2
17	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅	424,18	424,2

15. Ácido 5-((*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-4-hidroxi-3-metil-butilcarbamoil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico
 16. Ácido (2*S*,4*R*)-4-[(5-acetil-2*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico
 17. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(5-hidroxi-2*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico

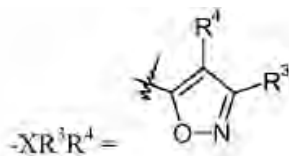
10



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
					calc.	hallado
18	-OH	-OH	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅	436,18	436,4

18. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-[(2-hidroxi-pirimidin-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico

15



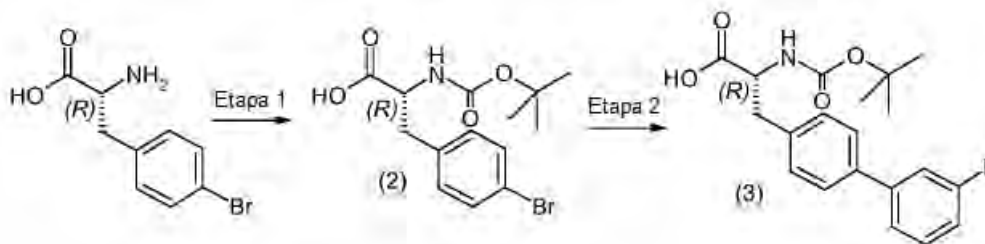
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
					calc.	hallado
19	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₆	425,16	425,4
20	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₆	453,19	453,2

19. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico
 20. Éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico

20

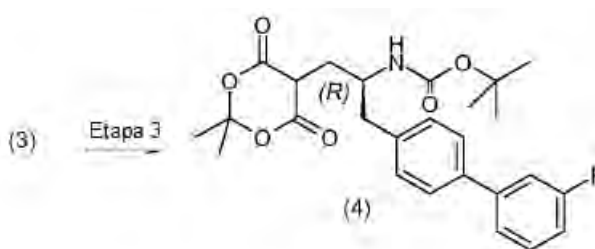
Preparación 7

25. Éster *t*-butílico del ácido [(*R*)-1-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbámico

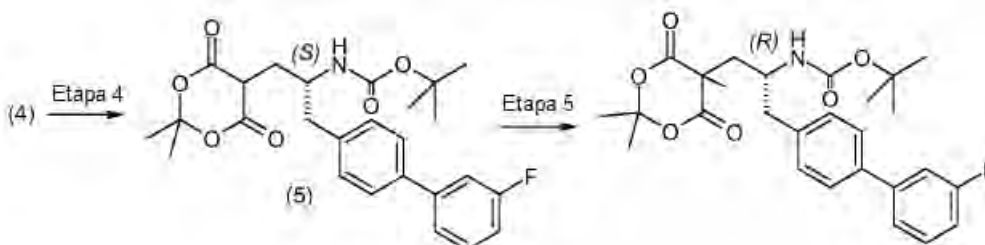


Etapa 1: A una solución de ácido (R)-2-amino-3-(4-bromofenil)-propiónico (50 g, 0,2 mol) en MeCN (700 ml) se añadió una solución de NaOH (16,4 g, 0,4 mol) en agua (700 ml) a -5 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de (Boc)₂O (44,7 g, 0,2 mol) en MeCN (100 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del MeCN, el residuo se diluyó con DCM (800 ml) y se acidificó con HCl 1 M hasta pH 2 a -5 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron dando el Compuesto 2 (64,2 g, sólido de color blanco). CL-EM: [M + Na]: 366, [2M + Na]: 709.

Etapa 2: A una solución de Compuesto 2 (64,2 g, 187 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se añadió ácido 3-fluorofenilborónico (31,3 g, 224 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (13,7 g, 19 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de K₂CO₃ (51,7 g, 374 mmol) en agua (250 ml). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron dando el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 4 : 1) dando el Compuesto 3 (45 g, aceite de color amarillo claro). LCMS: [M + Na]: 382, [2M + Na]: 741.



Etapa 3: A una solución de Compuesto 3 (45 g, 125 mmol), ácido de Meldrum (23,5 g, 163 mmol) y DMAP (26,0 g, 213 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 163 mmol) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante la cual precipitaron pequeños cristales de dicitohexilurea. Después de la filtración, la lavó la mezcla con KHSO₄ al 5 % (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), a continuación se secó con refrigeración con MgSO₄ anhidro durante una noche. La solución se evaporó dando el compuesto 4 en bruto (57,7 g, aceite de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 508, [2M + Na]: 993.



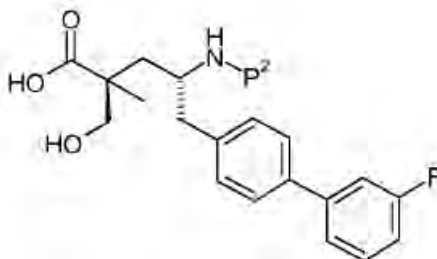
Etapa 4: A una solución del compuesto 4 en bruto (57,7 g, 119 mmol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (78,4 g, 1,3 mol) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH₄ (11,3 g, 0,3 mol) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 300 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 6 : 1) dando el Compuesto 5 (28 g, aceite de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na]: 494, [2M + Na]: 965.

Etapa 5: A una solución de Compuesto 5 (28 g, 60 mmol) en DMF anhidra (250 ml) se añadió K₂CO₃ (9,9 g, 72 mmol) y CH₃I (25,6 g, 180 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (3 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) dando el compuesto del título (11,7 g, sólido de color amarillo claro). CL-EM: [M + Na] = 508, [2M + Na] = 993. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,52 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,21 - 6,18 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,28(s, 9H).

Preparación 8

Ácido (2S,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico ($P^2 = \text{BOC}$) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (P^2 eliminado)

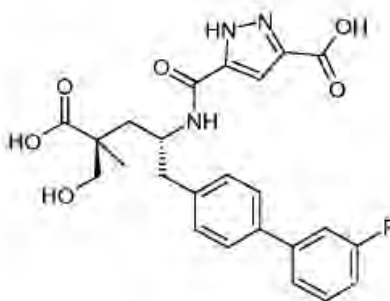
5



Se purgó agua destilada (181 ml) durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, a continuación se canuló en un recipiente que contenía 0,1 M de diioduro de samario en THF (800 ml). Mientras se mantenía una atmósfera de nitrógeno, a se añadió a través de una cánula una solución desgasificada de forma similar de éster t-butílico del ácido [(R)-1-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbámico (4,9 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) y THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, a continuación se expuso al aire. El disolvente se evaporó, y se añadieron EtOAc (200 ml), NaCl acuoso saturado (50 ml) y ácido cítrico al 10 % (20 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se extrajeron ambas capas. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (columna de oro de 330 g, 1 : 1 de éter : EtOAc con AcOH al 0,5 %) dando el ácido protegido con BOC. ($P^2 = \text{BOC}$) (1,5 g). Una porción del ácido protegido con BOC se disolvió en HCl 4 M en dioxano (6 ml) y MeCN (10 ml). El disolvente se evaporó a vacío dando el ácido (P^2 eliminado).

EJEMPLO 7

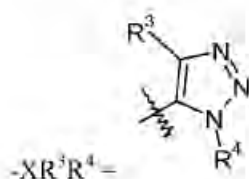
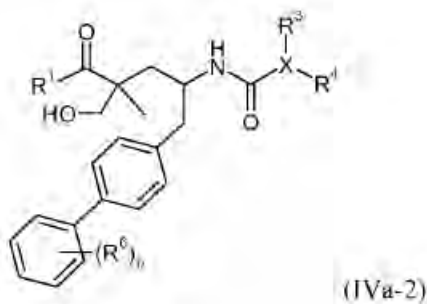
Ácido 5-[(1R,3S)-3-carboxi-1-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-3-metil-butilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico



Se combinaron ácido 3,5-pirazol-dicarboxílico (37,7 mg, 241 μmol , 1,0 equiv.), EDCI (42,7 μl , 241 μmol , 1,0 equiv.), 4-metilmorfolina (53,1 μl , 2,0 equiv.) y 1 HOBt (32,6 mg, 241 μmol , 1,0 equiv.) en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución disuelta previamente de ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (80 mg, 240 μmol , 1,0 equiv.) y 4-metilmorfolina (53,1 μl) en DMF (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió añadiendo AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título (25 mg). EM m/z [$M + H$]⁺ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$, 470,17; hallado 470,4.

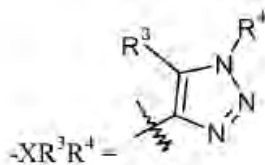
EJEMPLO 8

35 Siguiendo los procedimientos que se describen en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la fórmula IVa-2:



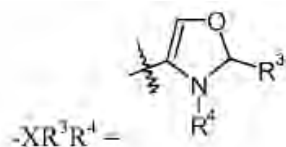
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
1	-OH	H	H	1	3-F	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₄	427,17	427,2
2	-OH	H	H	1	2-F	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₄	427,17	427,2
3	-OH	H	H	1	4-F	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₄	427,17	427,2

- 5
1. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 2. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
 3. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
4	-OH	H	-OH	1	2'-F	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₅	443,17	443,2

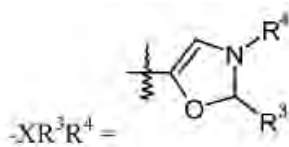
- 10
4. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(1-hidroxil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-2-metilpentanoico



15

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
5	-OH	=O	H	1	2'-F	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₆	443,15	443,2

5. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico

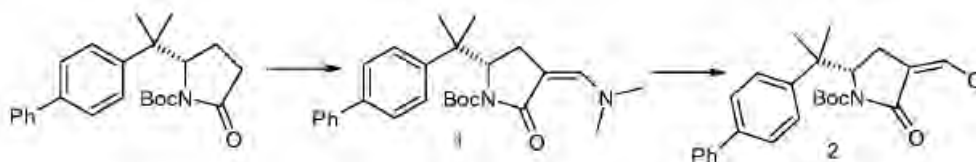


Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
							calc.	hallado
6	-OH	=O	H	1	2'-F	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₆	443,15	443,2

6. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico

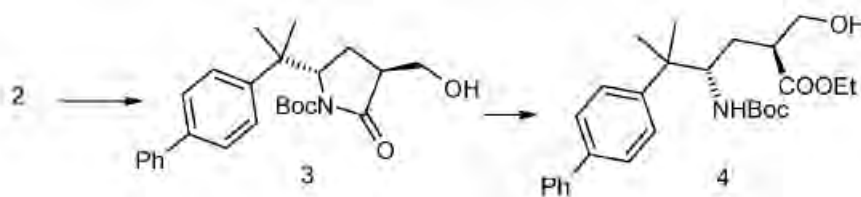
Preparación 9

Éster etílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-5-metilhexanoico



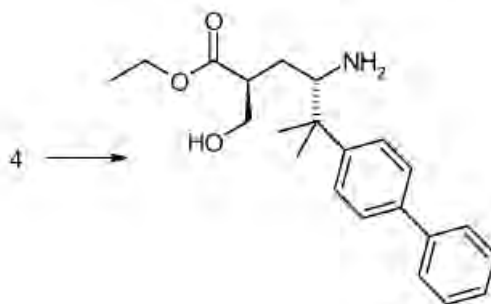
Una mezcla de éster *t*-butílico del ácido (*S*)-2-(1-bifenil-4-il-1-metiletil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (8,0 g, 21,2 mmol) y *t*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina (10,0 g, 63,6 mmol) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MSO₄ anhidro y se concentró dando el Compuesto 1 (9,2 g, cuantitativo) como un aceite. RMN de ¹H (EDCl₃, 300 MHz) δ 7,53 (m, 9H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (s a, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

A una solución de Compuesto 1 (9,2 g, 21,2 mmol) en THF (80,0 ml) se añadió HCl 1,0 N (25,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron dando el Compuesto 2 (8,6 g, cuantitativo) como un aceite. CL-EM (ESI): *m/z* 430,1 [M + Na]⁺.



A una solución de Compuesto 2 (8,6 g, 21,2 mmol) en THF (150 ml) y EtOH (15,0 ml) se añadió AcOH (24,3 ml, 0,4 mol) a -5 °C. Después de la mezcla se agitó a -5 °C durante 30 minutos, NaBH₃CN (5,3 g, 84,8 mmol) se añadió en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 hora y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron dando el Compuesto 3 (8,67 g, cuantitativo) como un sólido espumoso.

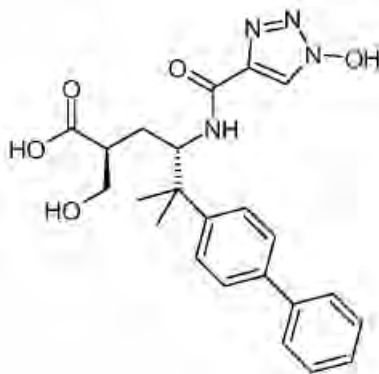
A una solución de Compuesto 3 (3,5 g, 8,6 mmol) en EtOH (30,0 ml) se añadió K₂CO₃ (2,4 g, 17,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 6 : 1) dando el Compuesto 4 (2,2 g) como un sólido espumoso. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,53 (m, 9H), 4,35 (s a, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (s a, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,61 (s a, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (t, 3H). CL-EM (ESI): *m/z* 478,2 [M + Na]⁺.



Una mezcla de Compuesto 4 (2,2 g, 4,8 mmol) en una solución de HCl-EtOH 2,0 N (30,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo el compuesto del título (1,6 g) como un sólido espumoso sal de HCl. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,08 (s a, 3H), 7,55 (m, 9H), 4,95 (s a, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,75 (s a, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,09 (t, 3H). CL-EM (ESI): m/z 356,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 9

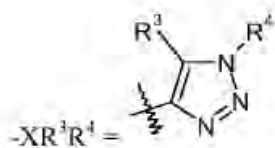
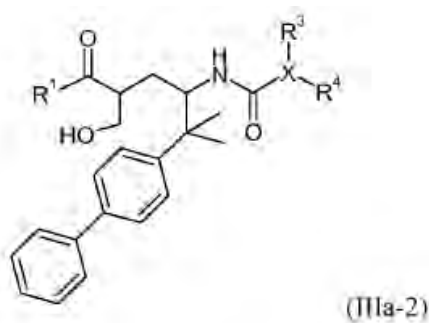
Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroximetil-5-metil-hexanoico



Se añadió ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (15,8 mg, 122 μmol) combinado con HATU (46,6 mg, 122 μmol) en DMF (1,0 ml) y se agitó durante 5 minutos. DIPEA (53,3 μl , 0,306 mmol), seguido de éster etílico del ácido (2S,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-5-metilhexanoico (sal de HCl; 40 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y se añadieron LiOH acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol) y EtOH (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con AcOH y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron dando el compuesto del título (40 mg, 95 % de pureza). EM m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, 439,18; hallado 439,4.

EJEMPLO 10

Siguiendo los procedimientos que se describen en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon compuestos que tienen la fórmula IIIa-2:



Ej.	R¹	R³	R⁴	Fórmula	EM m/z: [M + H]⁺	
					calc.	hallado
1	-OH	H	-OH	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅	439,19	439,4

1. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-5-metil-hexanoico

5

Ej.	R¹	R³	R⁴	Fórmula	EM m/z: [M + H]⁺	
					calc.	hallado
2	-OH	H	H	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₄	423,20	423,0

2. Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-hexanoico

ENSAYO 1

10

Ensayos *in vitro* para la cuantificación de potencias de inhibidor en NEP humana y rata y ACE humana

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

15

Extracción de actividad de NEP de riñones de rata

Se preparó en NEP de rata a partir de riñones de ratas adultas Sprague Dawley. Los riñones completos se lavaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y se pusieron en tampón de lisis enfriado en hielo (Triton X-114 al 1 %, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil) aminometano 50 mM (Tris) a pH 7,5; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1604 - 1607) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo usando una trituradora de tejido manual Politrón. Los homogenatos se centrifugaron a 1000 x g en un rotor flotante durante 5 minutos a 3 °C. El sedimento se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis enfriado en hielo y se incubó en hielo durante 30 minutos. A continuación las muestras (15 - 20 ml) se pusieron en capas sobre 25 ml de tampón amortiguador enfriado en hielo (sacarosa al 6 % p/v, Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06 %), se calentaron a 37 °C durante 3 - 5 minutos y se centrifugaron a 1000 x g en un rotor flotante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se retiraron por aspiración, dejando un precipitado aceitoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración del 50 % y las muestras se almacenaron a -20 °C. Las concentraciones de proteínas se cuantificaron usando un sistema de detección BCA con albúmina de suero bovino (BSA) como estándar.

20

25

30

Ensayos de inhibición enzimática

Se obtuvieron NEP humana recombinante y ACE humana recombinante comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). Se usó los sustratos peptídicos fluorogénicos Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros y col. (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30: 1157 - 62; Anaspec, San Jose, CA) y Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo y col. (2000) *Biochemistry* 39: 8519 - 8525; Bachem, Torrance, CA) en los ensayos de NEP y ACE, respectivamente.

35

40

ES 2 582 640 T3

5 Los ensayos se llevaron a cabo en placas opacas de color blanco de 384 pocillos a 37 °C usando los sustratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en Tampón de Ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de polietilenglicol sorbitán al 0,01 % (Tween-20), ZnSO₄ 10 µM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01 %, ZnSO₄ 1 µM). Las respectivas enzimas se usaron en concentraciones que dieron como resultado la proteólisis cuantitativa de sustrato 1 µM después de 20 minutos a 37 °C.

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

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

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

20 donde v es la velocidad de reacción, v_0 es la velocidad de reacción no inhibida, I es la concentración de inhibidor y K' es la constante de inhibición aparente.

Se sometieron a ensayo los compuestos de la invención en este ensayo y se descubrió que tenían los valores de pK_i para NEP humana que siguen a continuación. En general, los compuestos profármacos no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o los profármacos no se ensayaron (n. d.) debido a que no se podría esperar ninguna actividad.

Ejemplo	pK _i
1A	n. d.
1B	≥ 9,0
1C	n. d.
1D	n. d.
1E	n. d.
1F	n. d.
1G	n. d.
1H	n. d.
1I	n. d.
2A	8,0 - 8,9
2B	n. d.
2C	n. d.
2D	n. d.
3A	n. d.
3B	≥ 9,0
3C	n. d.
3D	n. d.
3E	n. d.
3F	n. d.
4-1	8,0 - 8,9
4-2	≥ 9,0
4-3	≥ 9,0
4-4	n. d.
4-5	n. d.
4-6	n. d.
4-7	≥ 9,0
4-8	≥ 9,0
4-9	≥ 9,0
4-10	≥ 9,0
4-11	8,0 - 8,9

Ejemplo	pK _i
4-48	n. d.
4-49	7,0 - 7,9
4-50	8,0 - 8,9
5-A	≥ 9,0
5-B	n. d.
5-C	n. d.
5-D	n. d.
5-F	n. d.
5-F	n. d.
5-G	n. d.
5-H	n. d.
5-I	n. d.
5-J	n. d.
5-K	n. d.
5-L	n. d.
5-M	n. d.
5-N	n. d.
5-O	n. d.
5-P	n. d.
5-Q	n. d.
5-R	n. d.
5-S	n. d.
5-T	n. d.
5-U	n. d.
5-V	n. d.
5-W	n. d.
5-X	n. d.
5-Y	n. d.
5-Z	n. d.
5-ZA	n. d.

Ejemplo	pKi
4-12	8,0 - 8,9
4-13	7,0 - 7,9
4-14	≥ 9,0
4-15	n. d.
4-16	≥ 9,0
4-17	≥ 9,0
4-18	≥ 9,0
4-19	8,0 - 8,9
4-20	7,0 - 7,9
4-21	8,0 - 8,9
4-22	8,0 - 8,9
4-23	8,0 - 8,9
4-24	≥ 9,0
4-25	≥ 9,0
4-26	8,0 - 8,9
4-27	≥ 9,0
4-28	≥ 9,0
4-29	≥ 9,0
4-30	≥ 9,0
4-31	7,0 - 7,9
4-32	8,0 - 8,9
4-33	≥ 9,0
4-34	≥ 9,0
4-35	7,0 - 7,9
4-36	8,0 - 8,9
4-37	n. d.
4-38	7,0 - 7,9
4-39	n. d.
4-40	7,0 - 7,9
4-41	n. d.
4-42	n. d.
4-43	8,0 - 8,9
4-44	n. d.
4-45	≥ 9,0
4-46	n. d.
4-47	≥ 9,0

Ejemplo	pKi
5-ZB	n. d.
5-ZC	n. d.
5-ZD	n. d.
5-ZE	n. d.
5-ZF	n. d.
5-ZG	n. d.
6-1	8,0 - 8,9
6-2	7,0 - 7,9
6-3	7,0 - 7,9
6-4	≥ 9,0
6-5	7,0 - 7,9
6-6	7,0 - 7,9
6-7	n. d.
6-8	n. d.
6-9	n. d.
6-10	n. d.
6-11	n. d.
6-12	n. d.
6-13	n. d.
6-14	n. d.
6-15	≥ 9,0
6-16	7,0 - 7,9
6-17	8,0 - 8,9
6-18	≥ 9,0
6-19	≥ 9,0
6-20	n. d.
7	≥ 9,0
8-1	≥ 9,0
8-2	≥ 9,0
8-3	7,0 - 7,9
8-4	≥ 9,0
8-5	≥ 9,0
8-6	≥ 9,0
9	≥ 9,0
10-1	≥ 9,0
10-2	≥ 9,0

n. d. = no determinado

ENSAYO 2

5 Ensayo farmacodinámico (PD) de actividad de ACE y NEP en ratas anestesiadas

Se anestesian ratas macho Sprague Dawley normotensas con 120 mg/kg (i. p.) de inactina. Una vez anestesiadas, se introducen catéteres en la vena yugular, la arteria carótida (tubo PE 50) y vejiga (tubo PE 50 acampanado) y se lleva a cabo una traqueotomía (Teflon Needle, calibre tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. A continuación se permite que los animales se estabilicen durante un periodo de 60 minutos y se mantienen con una infusión continua de 5 ml/kg/h de solución salina (0,9 %) en todo momento, para mantenerlos hidratados y asegurar la producción de orina. La temperatura corporal se mantiene durante todo el experimento mediante el uso de una almohadilla calentadora. Al final del periodo de estabilización de 60 minutos, los animales se dosifican por vía intravenosa (i. v.) con dos dosis de AngI (1,0 µg/kg, para la actividad inhibidora de ACE) con una separación de 15 minutos. 15 minutos después de la segunda dosis de AngI, los animales se tratan con vehículo o compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales se tratan además con una inyección i. v. en bolo de péptido natriurético atrial (ANP; 30 µg/kg). Se inicia la recogida de orina (en tubos Eppendorf pesados previamente)

inmediatamente después del tratamiento de ANP y se continúa durante 60 minutos. En los puntos temporales de 30 y 60 minutos en la recogida de orina, los animales se vuelven a desafiar con Angl. Las medidas de presión sanguínea se realizan usando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Se congelan las muestras de orina a -20 °C hasta su uso para el ensayo de cGMP. Se determinan las concentraciones de cGMP en orina mediante un Inmuno Ensayo Enzimático usando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, n.º de Cat. 901 - 013). El volumen de orina se determina gravimétricamente. La producción de cGMP urinario se calcula como el producto de la producción de orina y la concentración de cGMP en orina. Se evalúa la inhibición de ACE por cuantificación del % de inhibición de la respuesta presora a Angl. La inhibición de NEP se evalúa por cuantificación de la potenciación de elevación inducida por ANP en la producción de cGMP urinario.

10 ENSAYO 3

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

15 Se permite a ratas espontáneamente hipertensas (SHR, 14 - 20 semanas de edad) un mínimo de 48 horas de aclimatación a su llegada al lugar del ensayo con acceso libre a comida y agua. Para el registro de la presión arterial, se implantan quirúrgicamente a estos animales pequeños radiotransmisores para roedores (unidad de telemetría; Modelos TA11PA-C40 o C50-PXT de DSI, Data Science Inc., EE. UU.). La punta del catéter conectada al transmisor se inserta en la aorta descendente por encima de la bifurcación ilíaca y se fija en su lugar con adhesivo tisular. El transmisor se mantiene por vía intraperitoneal y se fija a la pared abdominal mientras que se cierra la incisión abdominal con una sutura no absorbible. La piel exterior se cierra con sutura y grapas. Se permite que los animales se recuperen con los cuidados postoperatorios adecuados. En el día del experimento, se colocan los animales en sus jaulas en la parte superior de las unidades de recepción de telemetría para aclimatarse al entorno de ensayo y se registra la medida inicial. Después de al menos 2 horas se toma la medida inicial, a continuación los animales se dosifican con vehículo o compuesto de ensayo y se siguen hasta 24 horas después de la medida de la presión arterial después de la dosis. Los datos se registran de forma continua para la duración del estudio usando el soporte lógico Notocord (Kalamazoo, MI) y se almacenan como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos son la presión arterial (presión arterial sistólica, diastólica y media) y ritmo cardiaco.

30 ENSAYO 4

Evaluación *in vivo* de efectos antihipertensivos en el modelo de rata de DOCA-Sal consciente de hipertensión

35 Se permite a ratas CD (macho, adultas, 200 - 300 gramos, Charles River Laboratory, EE. UU.) que tengan un mínimo de 48 horas de aclimatación a su llegada al lugar del ensayo antes de ponerles una dieta con alto contenido de sal. Una semana después del inicio de la dieta con alto contenido de sal (8 % en alimento o NaCl al 1 % en agua potable), se implanta un gránulo de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (100 mg, 90 días de tiempo de liberación, *Innovative Research of America*, Sarasota, FL) por vía subcutánea y se realiza una nefrectomía unilateral. En este momento, también se implantan quirúrgicamente a los animales pequeños radiotransmisores para roedores para medida de la presión arterial (para más detalles véase el Ensayo 3). Se permite que los animales se recuperen con los cuidados postoperatorios adecuados. El diseño del estudio, el registro de datos, y los parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

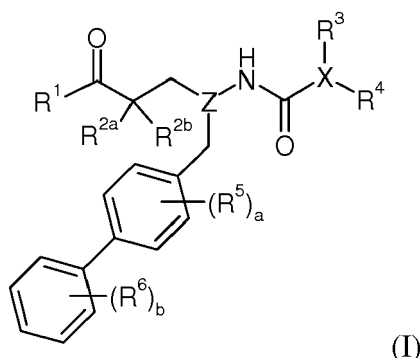
45 ENSAYO 5

Evaluación *in vivo* de efectos antihipertensivos en el modelo de rata de Dahl/SS consciente de hipertensión

50 Se permite a ratas macho sensibles a sal de Dahl (Dahl/SS, 6 - 7 semanas de edad de Charles River Laboratory, EE. UU.) una aclimatación de al menos 48 horas a su llegada al lugar del ensayo antes de ponerles una dieta con alto contenido de sal al 8 % (TD.92012, Harlan, EE. UU.) y a continuación se implantan quirúrgicamente pequeños radiotransmisores para roedores para la medida de la presión arterial (para más detalles véase el Ensayo 3). Se permite que los animales se recuperen con los cuidados postoperatorios adecuados. De aproximadamente 4 a 5 semanas desde el inicio de la dieta con alto contenido de sal, se espera a que estos animales se conviertan en hipertensos. Una vez que se confirma el nivel de hipertensión, estos animales se usan para el estudio mientras continúan con la dieta con alto contenido de sal para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, el registro de datos, y los parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

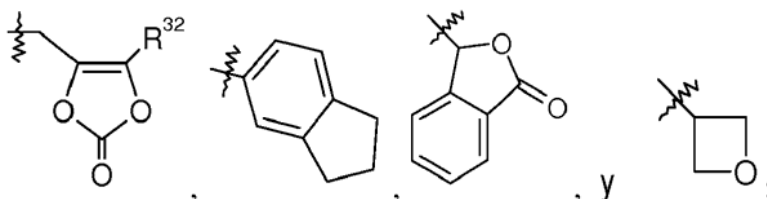


5

donde:

- R^1 se selecciona de entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$;
 R^{2a} se selecciona de entre $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ y $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$; o R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $-CH_2O-CR^{18}R^{19}$;
 R^{2b} se selecciona de entre H y $-CH_3$;
 Z se selecciona de entre $-CH-$ y $-N-$;
 X es un -heteroarilo C_{1-9} ;
 R^3 está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6} ; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7} ; -alquileo C_{0-2} -O-alquilo C_{1-6} ; $-C(O)R^{20}$; -alquileo C_{0-1} - $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$ -morfolinilo; y R^3 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;
 R^4 está ausente o se selecciona de entre H; $-OH$; -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{1-2} - $COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH_3$; $-CH_2O P(O)(OH)_2$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} ; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-SCF_3$; y R^4 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno;
 o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar -fenileno- $O-(CH_2)_{1-3}$ - o -fenileno- $O-CH_2-CHOH-CH_2-$;
 a es 0 o 1; R^5 se selecciona de entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$;
 b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R^6 se selecciona independientemente de entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$;
 R^7 se selecciona de entre H, -alquilo C_{1-8} , -alquileo C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquileo C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquileo C_{1-6} - $OC(O)R^{10}$, -alquileo C_{1-6} - $NR^{12}R^{13}$, -alquileo C_{1-6} - $C(O)R^{31}$, -alquileo C_{0-6} -morfolinilo, -alquileo C_{1-6} - SO_2 -alquilo C_{1-6} ;

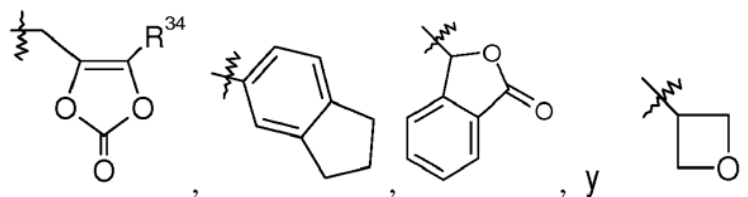
30



- R^{10} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, -O-fenilo, $-NR^{12}R^{13}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente como $-(CH_2)_{3-6}$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{31} se selecciona de entre -O-alquilo C_{1-6} , -O-bencilo y $-NR^{12}R^{13}$; y R^{32} es -alquilo C_{1-6} o -alquileo C_{0-6} -arilo C_{6-10} ;
 R^8 se selecciona de entre H, $-OH$, $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, -piridilo y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; R^{14} se selecciona de entre H, -alquilo C_{1-6} , -arilo C_{6-10} , $-OCH_2$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2O$ -arilo C_{6-10} y $-NR^{15}R^{16}$; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de entre H y -alquilo C_{1-4} ;
 R^9 se selecciona de entre H, -alquilo C_{1-6} y $-C(O)R^{17}$; y R^{17} se selecciona de entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -arilo C_{6-10} y -heteroarilo C_{1-9} ;
 R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C_{1-6} y -O-cicloalquilo C_{3-7} , o R^{18} y R^{19} se toman conjuntamente para formar $=O$;
 R^{20} se selecciona de entre H y -alquilo C_{1-6} ;
 R^{21} y R^{35} se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C_{1-6} , -alquileo C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquileo C_{1-3} -

45

heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



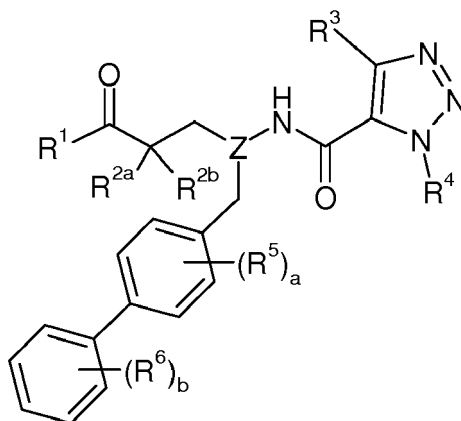
- 5 R²⁵ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR²⁷R²⁸, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R²⁷ y R²⁸ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³³ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR²⁷R²⁸; y R³⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀;
- 10 R²² y R²³ se seleccionan independientemente de entre H, -alquilo C₁₋₆, -CH₂COOH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -alquileo C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH o -CONH₂; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- 15 R²⁴ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH₃; y -heteroarilo C₁₋₉;
- R³⁶ se selecciona de entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo; y
- R³⁷ se selecciona de entre H y -CH(CH₃)₂;

20 donde cada grupo alquilo en R¹, R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y; donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

30 3. El compuesto de la reivindicación 2, donde X se selecciona de entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, oxazol, isoxazol, pirimidina, piridazina, bencimidazol, pirano y piridiltriazol.

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

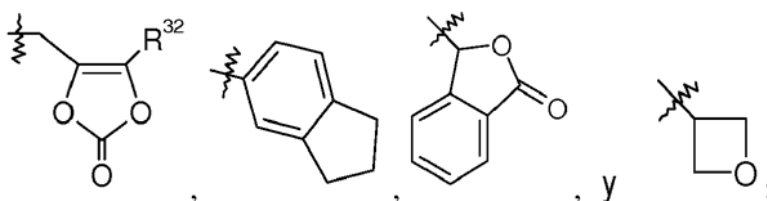


(X).

35 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ se selecciona de entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹; R⁷ es H; R⁸ es H u -OH; y R⁹ es H.

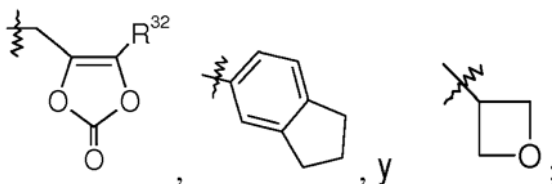
40 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:

R¹ es -OR⁷; y R⁷ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₈, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



5 R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona de entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es H; o R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona de entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es $-alquilo C_{1-6}$ o $-C(O)R^{17}$; R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona de entre H u $-OH$; y R^9 es $-alquilo C_{1-6}$ o $-C(O)R^{17}$; o R^1 es $-OR^7$ y R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $CH_2O-CR^{18}R^{19}$.

10 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es $-OR^7$; R^7 se selecciona de entre H, $-alquilo C_{1-8}$, $-alquileo C_{1-3}$ -arilo C_{6-10} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-alquileo C_{1-6}$ - $OC(O)R^{10}$, $-alquileo C_{1-6}$ - $NR^{12}R^{13}$, $-alquileo C_{1-6}$ - $C(O)R^{31}$, $-alquileo C_{1-6}$ -morfolinilo, $-alquileo C_{1-6}$ - SO_2 - $alquilo C_{1-6}$,



15 R^{10} se selecciona de entre $-alquilo C_{1-6}$, $-O$ - $alquilo C_{1-6}$, $-O$ - $cicloalquilo C_{3-7}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ y $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O$ - $alquilo C_{1-6}$; R^{12} y R^{13} son $-alquilo C_{1-6}$ o se toman conjuntamente como $-(CH_2)_{3-6}$, $-C(O)-(CH_2)_3$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; R^{31} se selecciona de entre $-O$ - $alquilo C_{1-6}$, $-O$ -bencilo y $-NR^{12}R^{13}$; y R^{32} es $-CH_3$.

20 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^{2a} es $-CH_2OH$ y R^{2b} es H.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^{2a} se selecciona de entre $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ y $-CH_2OC(O)CH(R^{37})NH_2$; R^{2b} es $-CH_3$; y R^{37} es $-CH(CH_3)_2$.

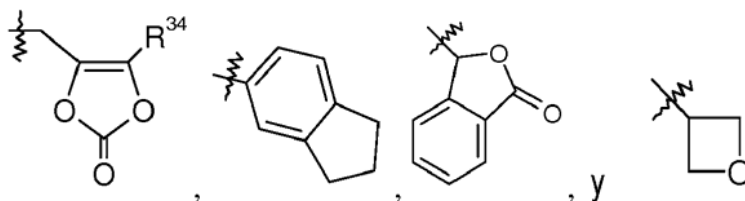
25 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $-CH_2O-CR^{18}R^{19}$; R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de entre H y $-alquilo C_{1-6}$; y R^{2b} es $-CH_3$.

30 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde Z es $-CH-$.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde Z es $-N-$.

35 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R^3 está ausente o se selecciona de entre H; halo; $-alquileo C_{0-5}$ -OH; $-NH_2$; $-alquilo C_{1-6}$; $-CF_3$; $-cicloalquilo C_{3-7}$; $-alquileo C_{0-2}$ - O - $alquilo C_{1-6}$; $-C(O)R^{20}$; $-alquileo C_{0-1}$ - $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$ -morfolinilo; y R^{21} es H.

40 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R^3 es $-alquileo C_{0-1}$ - $COOR^{21}$; y R^{21} se selecciona de entre $-alquilo C_{1-6}$, $-alquileo C_{1-3}$ -arilo C_{6-10} , $-alquileo C_{1-3}$ -heteroarilo C_{1-9} , $-cicloalquilo C_{3-7}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-alquileo C_{1-6}$ - $OC(O)R^{25}$, $-alquileo C_{1-6}$ - $NR^{27}R^{28}$, $-alquileo C_{1-6}$ - $C(O)R^{33}$, $-alquileo C_{0-6}$ -morfolinilo, $-alquileo C_{1-6}$ - SO_2 - $alquilo C_{1-6}$,

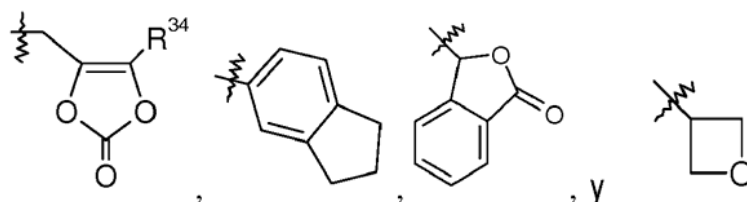


45

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R^3 se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; -alquilo C_{1-6} ; -C(O) R^{20} ; -alquileo C_{0-1} -COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; fenilo sustituido con un halo; y piridinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6} ; R^{21} es H; y R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de entre -alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂OCH₃ y -cicloalquilo C_{3-7} ; o R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R^4 está ausente o se selecciona de entre H; -OH; -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{1-2} -COOR³⁵; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R^{35} es H.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R^4 se selecciona de entre -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -alquileo C_{1-2} -COOR³⁵; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -COOR³⁵; donde R^{35} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} , -alquileo C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquileo C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} , -cicloalquilo C_{3-7} , -[(C H₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C_{1-6} -OC(O) R^{25} , -alquileo C_{1-6} -NR²⁷R²¹, -alquileo C_{1-6} -C(O) R^{33} , -alquileo C_{0-6} -morfolinilo, -alquileo C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ,



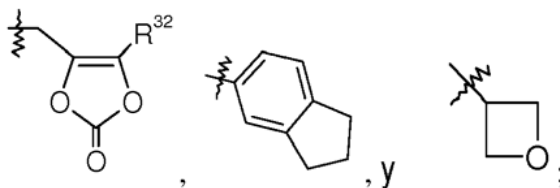
18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R^4 se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C_{1-6} , -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)-alquilo C_{1-6} y bencilo.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde a es 0.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde b es 0; o b es 1 y R^6 es halo.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con dos grupos -CH₃.

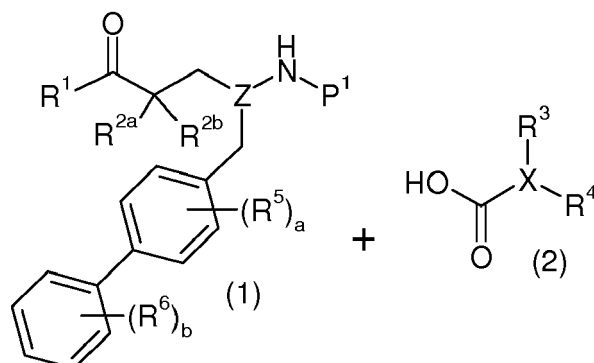
22. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es -OR⁷; R^7 se selecciona de entre H, -alquilo C_{1-8} , -alquileo C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C_{1-6} -OC(O) R^{10} , -alquileo C_{1-6} -NR¹²R¹³, -alquileo C_{1-6} -C(O) R^{31} , -alquileo C_{0-6} -morfolinilo, -alquileo C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ,



R^{10} se selecciona de entre -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)-alquilo C_{1-6} ; R^{12} y R^{13} son -alquilo C_{1-6} o se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R^{31} se selecciona de entre -O-alquilo C_{1-6} , -O-bencilo y -NR¹²R¹³, y R^{32} es -CH₃; R^{2a} es -CH₂OH y R^{2b} es H; o R^{2a} se selecciona de entre -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OH)₂ y -CH₂OC(O)CH(R³⁷)NH₂, R^{2b} es -CH₃ y R^{37} es -CH(CH₃)₂; o R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar -CH₂O-CR¹⁸R¹⁹-, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de entre H y -alquilo C_{1-6} y R^{2b} es -CH₃; Z es -CH-; X se selecciona de entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, oxazol, isoxazol, pirimidina, piridazina, bencimidazol, pirano y piridiltriazol; R^3 se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; -alquilo C_{1-6} ; -C(O) R^{20} ; -alquileo C_{0-1} -COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; =O; fenilo sustituido con un halo; y piridinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6} ; R^{21} es H; R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de entre -alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂OCH₃ y -cicloalquilo C_{3-7} ; o R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un heterociclo - C_{3-5} saturado; R^4 se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C_{1-6} , -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)-alquilo C_{1-6} y bencilo; a es 0; b es 0 o b es 1 y R^6 es halo; y el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃.

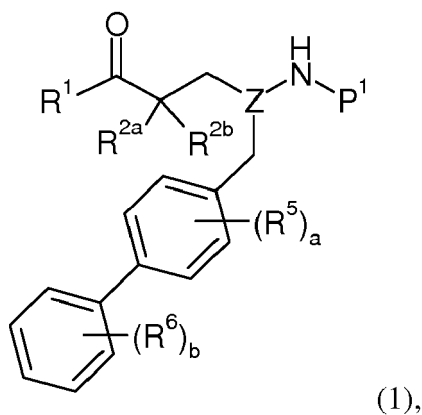
23. El compuesto de la reivindicación 1, donde X se selecciona de entre pirazol, triazol, benzotriazol, oxazol, isoxazol y pirimidina; R^3 se selecciona de entre H; halo; -alquileo C_{0-5} -OH; -alquilo C_{1-6} ; -alquileo C_{0-1} -COOR²¹; C(O)NR²²R²³; =O; fenilo sustituido con un halo; y piridinilo; R^{21} es H; R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un heterociclo - C_{3-5} saturado; R^4 se selecciona de entre H y -OH; a es 0; b es 0, o b es 1 y R^6 es halo; y el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃.

24. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de la fórmula 1 a un compuesto de la fórmula 2:



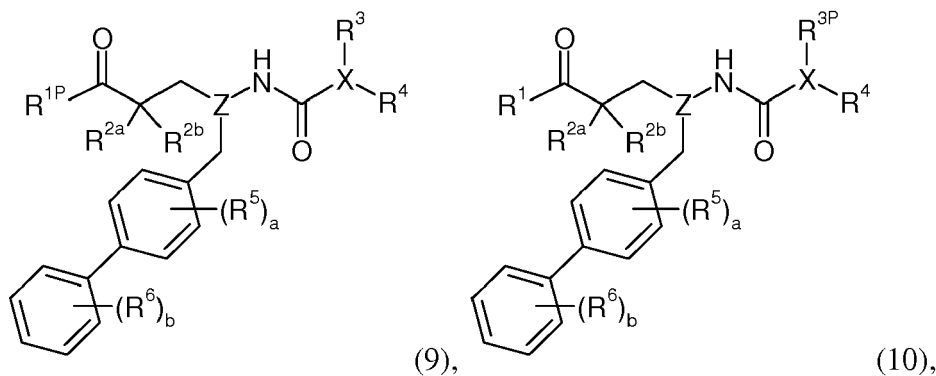
5 para producir un compuesto de la fórmula I; donde P¹ es H o un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmtoxycarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y donde el proceso comprende además desproteger el compuesto de la fórmula 1 cuando P¹ es un grupo protector de amino.

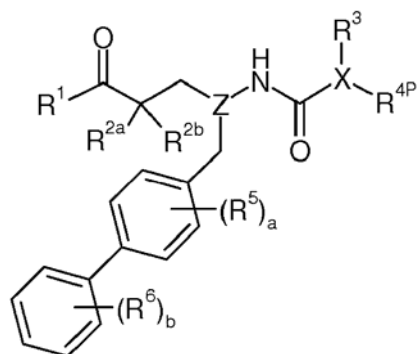
10 25. Un compuesto intermedio útil en la síntesis de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que tiene la fórmula 1:



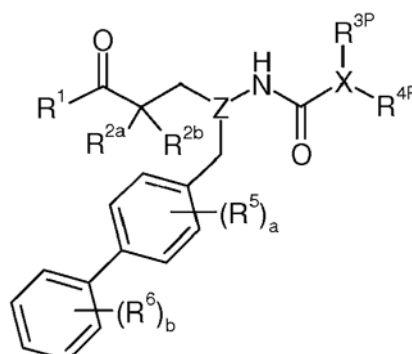
15 donde P¹ es H o un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmtoxycarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; o una sal del mismo.

20 26. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende la etapa de desproteger un compuesto seleccionado de entre:





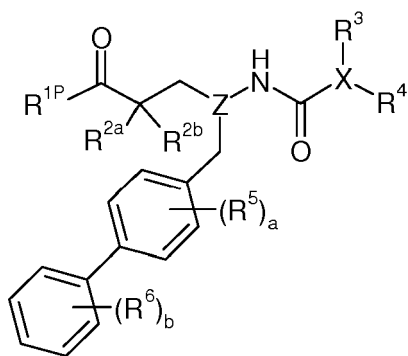
(11) y



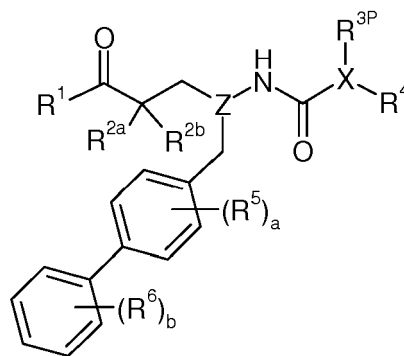
(12),

o una sal del mismo; donde R^{1P} se selecciona de entre $-O-P^3$, $-NHP^2$ y $-NH(O-P^4)$; R^{3P} se selecciona de entre $-alquileo\ C_{0-5}-O-P^4$, $-alquileo\ C_{0-1}-COO-P^3$ y fenilo sustituido con $-O-P^4$; R^{4P} se selecciona de entre $-O-P^4$; $-alquileo\ C_{1-2}-COO-P^3$; y fenilo o bencilo sustituido con $-COO-P^3$; P^2 es un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre $-alquilo\ C_{1-6}$, trialquil C_{1-6} -sililo, $-alcanoilo\ C_{1-6}$, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo.

27. Un compuesto intermedio útil en la síntesis de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, seleccionado de entre:

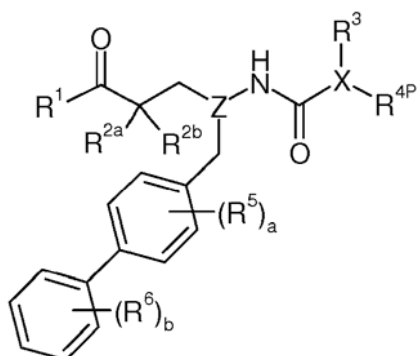


(9),

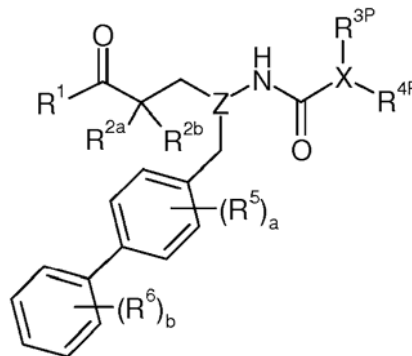


(10),

15



(11) y



(12),

o una sal del mismo; donde R^{1P} se selecciona de entre $-O-P^3$, $-NHP^2$ y $-NH(O-P^4)$; R^{3P} se selecciona de entre $-alquileo\ C_{0-5}-O-P^4$, $-alquileo\ C_{0-1}-COO-P^3$ y fenilo sustituido con $-O-P^4$; R^{4P} se selecciona de entre $-O-P^4$; $-alquileo\ C_{1-2}-COO-P^3$; y fenilo o bencilo sustituido con $-COO-P^3$; P^2 es un grupo protector de amino seleccionado de entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre $-alquilo\ C_{1-6}$, trialquil C_{1-6} -sililo, $-alcanoilo\ C_{1-6}$, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo.

20

25

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende además un agente terapéutico seleccionado de entre antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor adrenérgico α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas del receptor adrenérgico β /antagonistas del receptor α_1 de doble acción, destructores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de
 10 angiotensina/inhibidores de neprilisina de doble acción, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarréicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipídicos, agentes antiinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁/inhibidores de neprilisina de doble acción y bloqueantes multifuncionales del receptor de angiotensina, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógenos, inhibidores de recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina,
 15 donadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil d-aspartato, agonistas de receptor opioide, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina, y las combinaciones de los mismos.

25 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que el agente terapéutico es un antagonista del receptor AT₁.

31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para su uso en terapia.

30 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, para su uso en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal.

33. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal.