

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 447**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/35</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/194</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/197</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/41</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/198</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/216</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/235</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/265</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/513</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/335</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5375</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2011 PCT/EP2011/070084**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12065958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2011 E 11784638 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2640375**

54 Título: **Método de tratamiento de nefropatía inducida por medio de contraste**

30 Prioridad:  
**16.11.2010 US 414174 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.10.2016**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**FOO, SHI YIN**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 587 447 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

Método de tratamiento de nefropatía inducida por medio de contraste

Antecedentes de la invención

5 La nefropatía inducida por medio de contraste (CIN) es una forma de insuficiencia renal aguda que se produce después de la exposición a contraste intravenoso yodado, tal como el que se usa en procedimientos de cateterización cardiaca o escáneres de TC. Los individuos con enfermedad renal de referencia, diabetes, hipotensión en curso/insuficiencia cardiaca/infarto agudo de miocardio, uso de fármacos de nefrotóxicos, o que están expuestos a grandes cantidades de colorante de contraste, poseen un aumento de riesgo de esta insuficiencia renal.

10 La historia natural de la nefropatía inducida por medio de contraste es habitualmente una disminución transitoria de la función renal. Sin embargo, en los pacientes con disfunción renal de referencia grave, el riesgo de avanzar a enfermedad renal terminal (es decir, que requiera diálisis) puede ser tan alto como un 30 %. A pesar de la naturaleza habitualmente transitoria del propio episodio de nefropatía inducida por medio de contraste, la nefropatía inducida por medio de contraste se ha asociado a un aumento de la morbilidad y la mortalidad a largo plazo (1-2 años). Además, la nefropatía inducida por medio de contraste también está asociada estrechamente al aumento de estancia hospitalaria

15 y sucesos cardiacos más agudos (tales como edema pulmonar) durante la hospitalización índice.

Se ha postulado que el mecanismo del daño renal inducido por medio de contraste es función de dos procesos distintos: el primero es un efecto tóxico directo del colorante en las células tubulares de la unidad de nefrona. El segundo es un efecto vasoconstrictor en los vasos sanguíneos del lecho medular renal. En gran parte, las invenciones anteriores que intentaron mejorar la CIN se centraron en la vasodilatación en los lechos renales - esto incluyó

20 N-acetilcisteína, fenoldapam, teofilina, antagonistas del receptor de adenosina, bloqueadores de los canales de calcio e iloprost. No se ha mostrado que ninguna de estas intervenciones disminuya la incidencia de CIN. No obstante, se usa N-acetilcisteína ya que es genérica, barata y carece de toxicidad. El estándar actual de la atención para aquellos con riesgo de nefropatía inducida por medio de contraste es instituir hidratación IV 8-16 horas antes de la exposición a los colorantes.

25 Morikawa *et al.* discuten un estudio para examinar el efecto del péptido natriurético auricular (ANP) en la nefropatía inducida por medio de contraste (CIN) después de angiografía coronaria (Journal of the American College of Cardiology, 2009, 53(12), 1040-1046).

Kuroda *et al.* discuten un estudio en el mecanismo de los efectos diuréticos y natriuréticos del inhibidor de endopeptidasa neutra 24.11 (Sapporo Medical Journal, 1994, 63(1), 11-21).

30 Capasso *et al.* discuten un estudio para examinar el efecto del inhibidor de NEP tiorfan en la disminución aguda de la velocidad de filtración glomerular inducida por ciclosporina A.

Por lo tanto, existe una clara necesidad de terapia mejorada para el tratamiento y la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste.

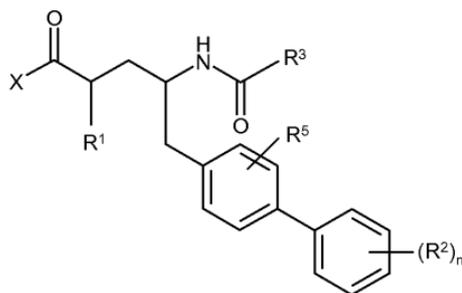
Sumario de la invención

35 El objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo método para tratar, prevenir o mejorar nefropatía inducida por medio de contraste en un sujeto que comprende administrar al sujeto un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP).

La invención se refiere al uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24,11. en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar nefropatía inducida por medio de contraste en un sujeto, que comprende

40 administrar sujeto un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP) en el que el inhibidor de endopeptidasa neutra es:

a) un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

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

para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ , halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o heterociclilo; en la que  $R^b$  y  $R^c$  para cada aparición, son independientemente H o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  o  $A^2-R^4$ ;

$R^4$  es arilo  $C_{6-10}$  o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , nitro, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-7}$  y bencilo;

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

$X$  y  $X^1$  son independientemente OH,  $-O$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ bencilo u  $-O$ arilo  $C_{6-10}$ ; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-C(O)N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ ;

$A^1$  es un enlace ; o

$A^1$  es un alquilenilo  $C_{2-6}$  lineal o ramificado; o

$A^1$  es un alquilenilo  $C_{1-4}$  lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O,  $NR^a$ , y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-7}$ ; en la que  $R^a$  para cada aparición, es independientemente H, alquilo  $C_{1-7}$  o  $CH_2C(O)OH$ ; o

$A^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo en la que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo,  $NR^bR^c$ ,  $OCH_2CO_2H$ , y  $OCH_2C(O)NH_2$ ; o

$A^1$  es  $-alquilenilo C_{1-4}$ -aril  $C_{6-10}$ -,  $-alquilenilo C_{1-4}$ -heteroaril- o  $-alquilenilo C_{1-4}$ -heterociclil-, en la que  $A^1$  puede estar en cualquier dirección; y

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

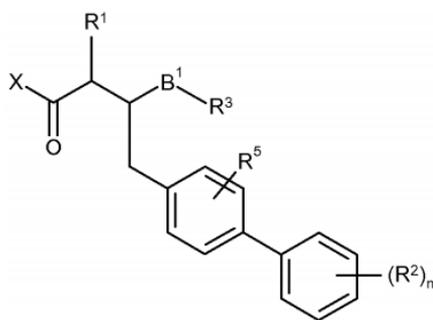
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

o

b) un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

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

$R^2$  para cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ , halo,  $NO_2$ , CN, alcanoilamino  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o heterociclilo;

en la que  $R^b$  y  $R^c$  para cada aparición son independientemente H o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^3$  es  $A^1-C(O)X^1$  o  $A^2-R^4$ ;

$R^4$  es arilo  $C_{6-10}$  o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , nitro,  $NR^bR^c$ ,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $C(O)-O$ alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo,  $-NHSO_2$ -alquilo  $C_{1-7}$  y bencilo; o  $R^4$  es un heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , amino,  $C(O)-O$ alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo,  $-NHSO_2$ -alquilo  $C_{1-7}$  y bencilo;

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

$X$  y  $X^1$  son independientemente OH,  $-O$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ -bencilo u  $-O$ -arilo  $C_{6-10}$ ; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ ;

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

$A^1$  es un enlace o un alquileo  $C_{1-7}$  lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , hidroxilo y  $O$ -acetato; en la que dos alquilo geminales se pueden combinar opcionalmente para formar un cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; o

$A^1$  es un alquencilo  $C_{1-7}$  lineal o ramificado; o

$A^1$  es un alquileo  $C_{1-4}$  lineal en el que uno o más átomo o átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O,  $NR^a$ ; y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-7}$ ; en la que  $R^a$  para cada aparición, es independientemente H, alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-C(O)-O$ alquilo  $C_{1-7}$  o  $-CH_2C(O)OH$ ; o  $A^1$  es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo,  $NR^bR^c$ ,  $-OCH_2CO_2H$ , y  $-OCH_2C(O)NH_2$ ; o  $A^1$  es a cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$A^1$  es  $-alquileo C_{1-4}$ -aril  $C_{6-10}$ -,  $-alquileo C_{1-4}$ -heteroaril- o  $-alquileo C_{1-4}$ -heterociclil-, en la que  $A^1$  puede estar en cualquier dirección; y

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

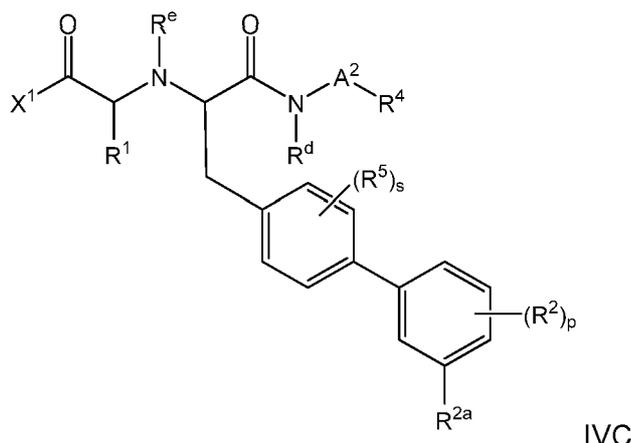
$n$  es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

o

c) un compuesto de Fórmula IVC:



en la que:

- X representa OH u O-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 para cada aparición, R<sup>2</sup> es independientemente alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;  
 R<sup>2a</sup> es halo;  
 R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 A<sup>2</sup> es un enlace o una cadena de alquileno C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en la que cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>5</sup> para cada aparición es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; o R<sup>d</sup>, A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>, junto con el nitrógeno al que R<sup>d</sup> y A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup> están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 s es 0 o un número entero de 1 a 4;  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 Los compuestos de la invención, por inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden aumentar los niveles de péptido natriurético auricular (ANP) y por lo tanto son útiles para el tratamiento en la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, y IV-C a IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

En otra realización más, la invención se refiere a combinaciones que incluyen un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, y IV-C a IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

En un aspecto particular de esta realización, el segundo agente es un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador de los canales de calcio, un antioxidante, un agente antiapoptótico, un inhibidor de MAP quinasa, una prostaciclina o un análogo de prostaciclina, un antagonista del receptor de endotelina y un agonista del receptor de dopamina.

35 Descripción detallada de la invención

#### Definición

Con el fin de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique otra cosa y siempre que sea apropiado, los términos que se usan en singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo completamente saturado ramificado o sin ramificar (o de cadena lineal o lineal), que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetil-pentilo, n-heptilo. La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un radical alquilo divalente, en el que el alquilo es como se ha definido previamente.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a una alquilo como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos halo como se definen en el presente documento. Preferentemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor en el grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo en el alquilo. Preferentemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Algunos ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo. La expresión "halo-alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está sustituido con uno o más grupos halo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se define como se ha hecho anteriormente. Algunos ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferentemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-6, más preferentemente aproximadamente 1-4 carbonos.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente 3-8, o de 3 a 7 átomos de carbono. Para un sistema cicloalquilo bicíclico y tricíclico, todos los anillos son no aromáticos. Algunos grupos hidrocarburo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Algunos grupos hidrocarburo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Algunos grupos hidrocarburo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo. La expresión "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

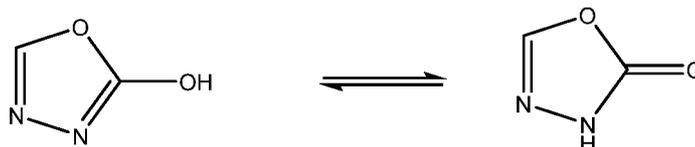
El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la parte de anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en el que el anillo aromático está condensado con un anillo de cicloalquilo, donde el radical de unión está en el anillo aromático o en el anillo de cicloalquilo condensado. Algunos ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. La expresión "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en la parte de anillo.

El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Algunos ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o fenil-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. La expresión "aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono, hidrocarburo que está sustituido con un arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

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

Algunos grupos heteroarilo monocíclicos habituales incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o piridil-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-, 4-, o 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo. El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en el anillo de arilo condensado. Algunos ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, bencisoquinolinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1 H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b] tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazinilo, 1H-pirrolol[1,2-b][2]benzazapínilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo,

- imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo. Cuando un resto heteroarilo está sustituido con hidroxilo, la invención también se refiere a su forma tautomérica oxo. Por ejemplo, un oxadiazol sustituido con hidroxilo también incluye oxo-oxadiazol también conocido como oxadiazolona. La tautomería se representa como sigue a continuación:



- Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo saturado o insaturado no aromático (parcialmente insaturado) opcionalmente sustituido que es monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, donde el N y S también puede estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. Para sistemas de anillos de heterociclilo bicíclicos y tricíclicos, un sistema de anillos no aromático se define como un sistema de anillos no completamente o parcialmente insaturado. Por lo tanto, los sistemas de anillos de heterociclilo bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos de heterociclilo en los que uno de los anillos condensados es aromático pero el otro u otros es o son no aromáticos. En una realización, el resto de heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene 5-7 átomos de anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado entre O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar unido en un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o con puente así como anillos espirocíclicos. Algunos ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofurano, dioxolano, dioxano, ditanilo, piperazino, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridinilo, oxetano, oxepano, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolino, piperazino, azepino, oxapino, oxaazepano, oxatiano, tiepanilo, azepano, dioxepano, y diazepano.

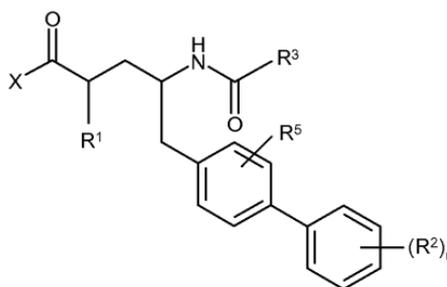
El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, bromo, cloro y yodo. El término "perhalogenado" se refiere generalmente a un resto en el que todos los hidrógenos se reemplazan con átomos de halógeno.

- El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S.

Compuestos para el método de la invención

- En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se ha de entender que los rasgos especificados en cada realización se pueden combinar con otros rasgos especificados para proporcionar realizaciones adicionales.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento;



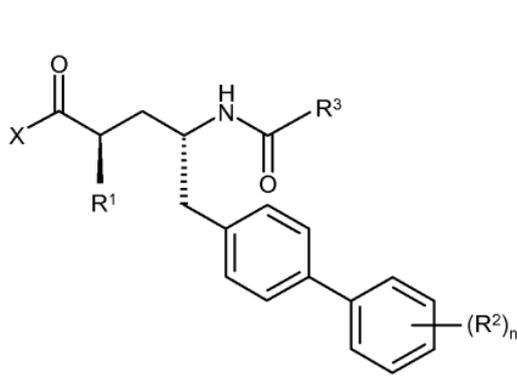
Fórmula II

35

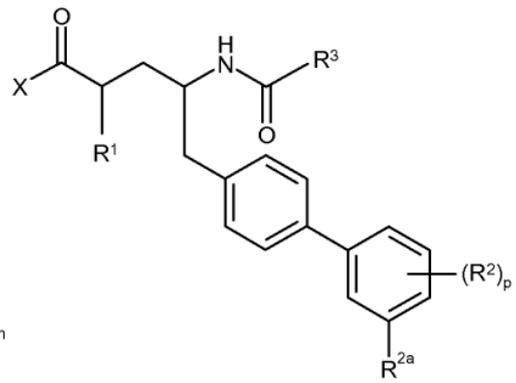
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

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

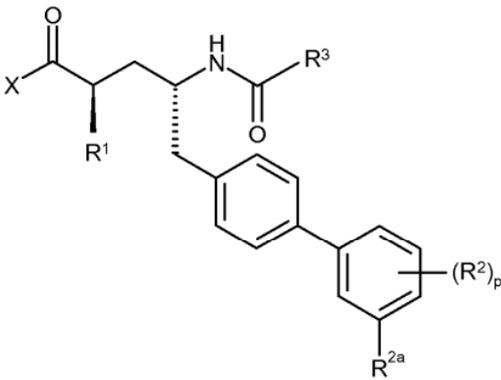
- para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ , halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o heterociclilo; en la que  $R^b$  y  $R^c$  para cada aparición, son independientemente H o alquilo  $C_{1-7}$ ;
- $R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  o  $A^2-R^4$ ;
- 5  $R^4$  es arilo  $C_{6-10}$  o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , nitro, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-7}$  y bencilo;
- $R^5$  es H, halo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$  o halo-alquilo  $C_{1-7}$ ; y
- 10 X y  $X^1$  son independientemente OH,  $-O$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ bencilo u  $-O$ arilo  $C_{6-10}$ ; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-C(O)N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ ;
- $A^1$  es un enlace; o
- 15  $A^1$  es un alqueno  $C_{2-6}$  lineal o ramificado; o
- $A^1$  es un alqueno  $C_{1-4}$  lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O,  $NR^a$ ; y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-7}$ ; en la que  $R^a$  para cada aparición, es independientemente H, alquilo  $C_{1-7}$  o  $CH_2C(O)OH$ ; o
- 20  $A^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo en la que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo,  $NR^bR^c$ ,  $OCH_2CO_2H$ , y  $OCH_2C(O)NH_2$ ; o
- $A^1$  es  $-alqueno C_{1-4}$ -aril  $C_{6-10}$ ,  $-alqueno C_{1-4}$ -heteroaril- o  $-alqueno C_{1-4}$ -heterociclil-, en la que  $A^1$  puede estar en cualquier dirección; y
- 25  $A^2$  es un enlace o un alqueno  $C_{1-7}$  lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_{1-7}$ , hidroxilo, O-Acetato y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 30 en la que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende 5-10 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S.
- 35 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II-A a II-S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento:



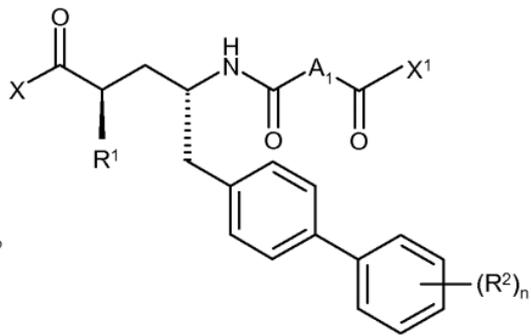
Fórmula II-A



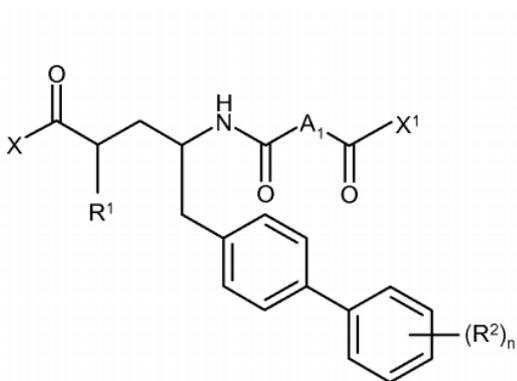
Fórmula II-B



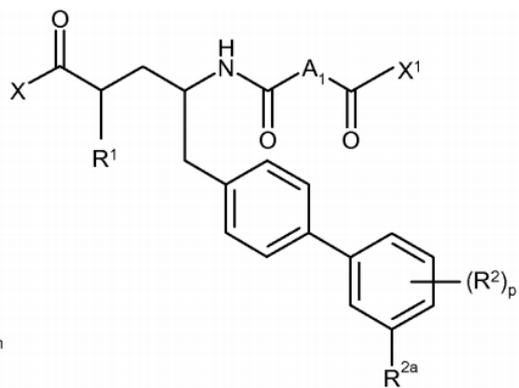
Fórmula II-C



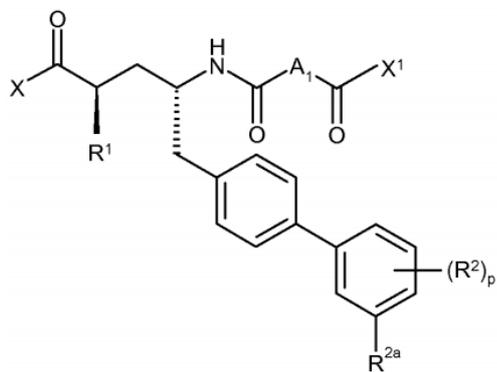
Fórmula II-D



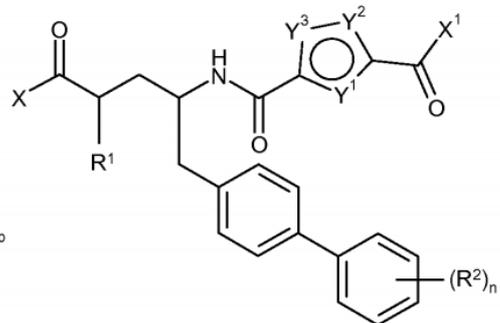
Fórmula II-E



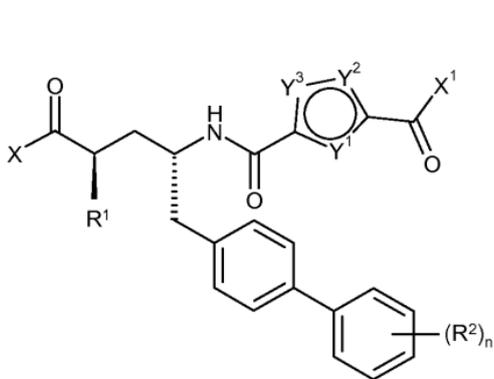
Fórmula II-F



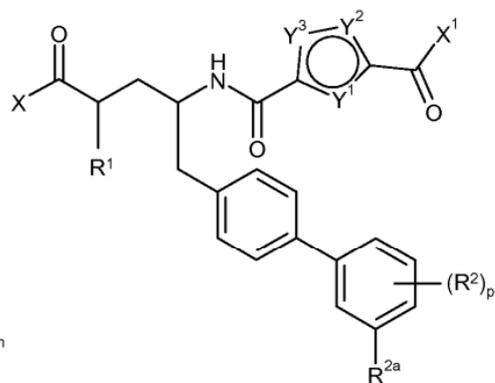
Fórmula II-G



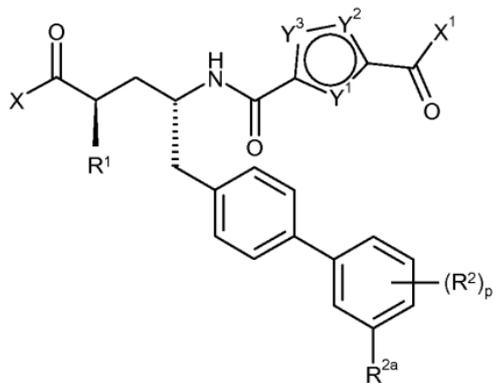
Fórmula II-H



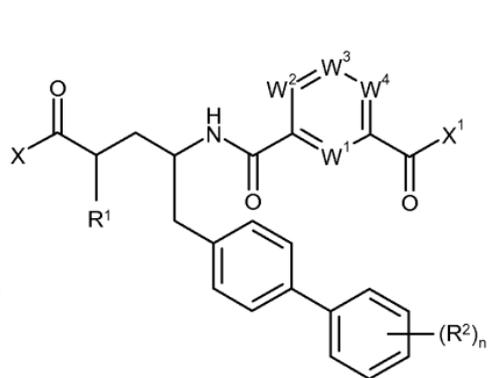
Fórmula II-I



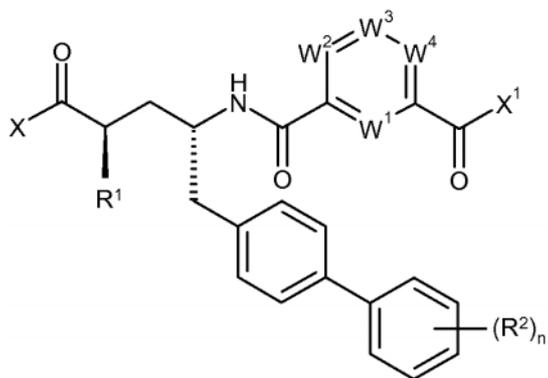
Fórmula II-J



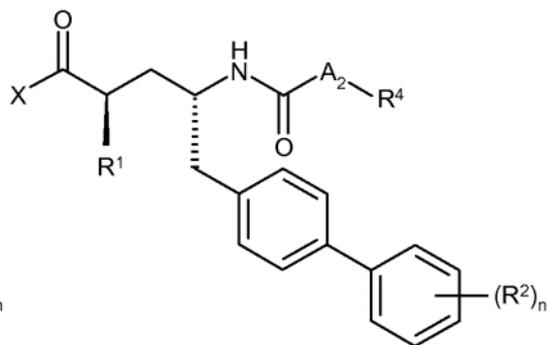
Fórmula II-K



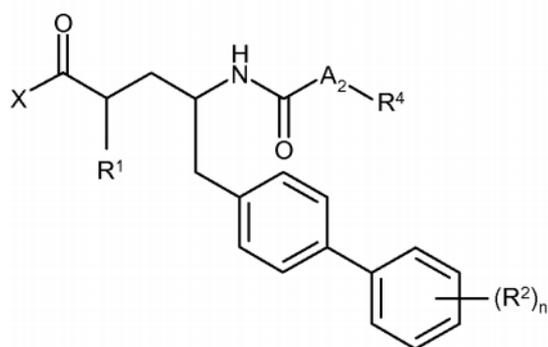
Fórmula II-L



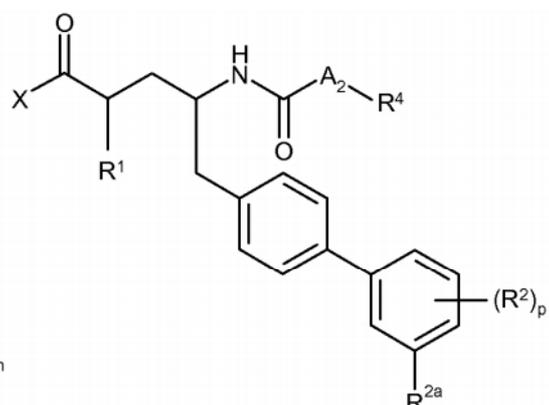
Fórmula II-M



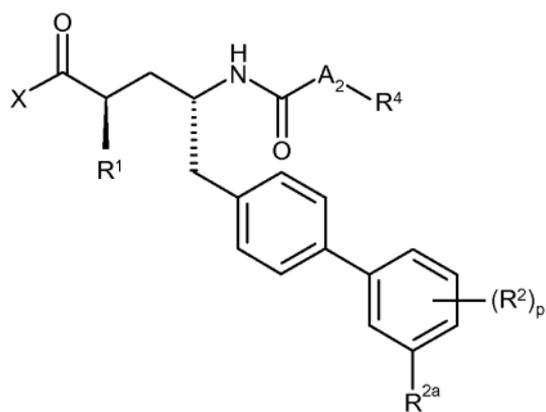
Fórmula II-N



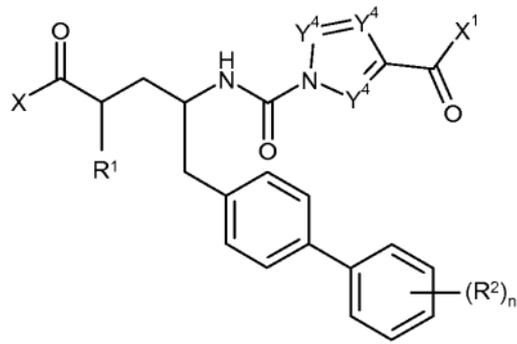
Fórmula II-O



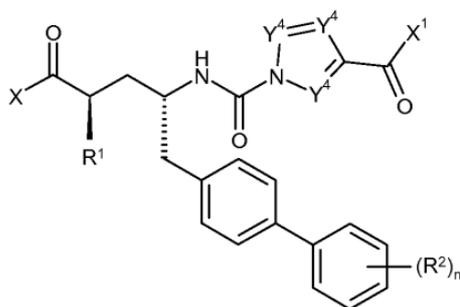
Fórmula II-P



Fórmula II-Q



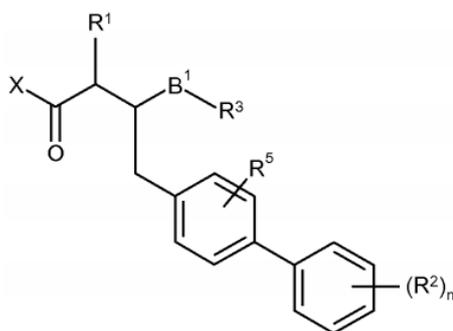
Fórmula II-R



Fórmula II-S

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que X, X<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen las definiciones de la Fórmula II, véase anteriormente; p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>1</sup>, en la que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición, son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>; y Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH.

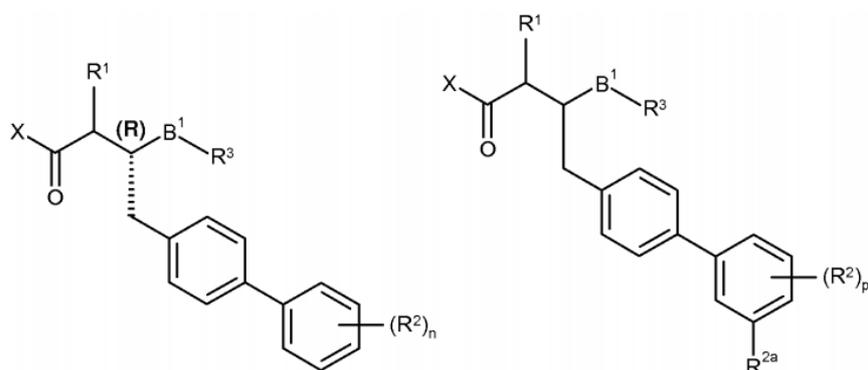
En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento,



Fórmula III

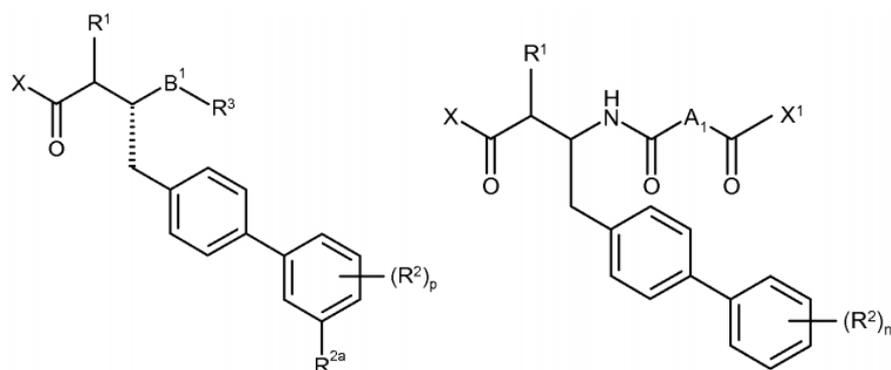
R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halógeno, -SH, -S-alquilo C<sub>1-7</sub> o NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;  
 R<sup>2</sup> para cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, alcanoilamino C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo; en la que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;  
 R<sup>3</sup> es A<sup>1</sup>-C(O)X<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-7</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo; o R<sup>4</sup> es un heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, hidroxi, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, amino, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo;  
 R<sup>5</sup> es H, halo, hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; y  
 X y X<sup>1</sup> son independientemente OH, -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-bencilo u -O-arilo C<sub>6-10</sub>; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH- alquilo C<sub>1-6</sub>, y C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;  
 B<sup>1</sup> es -C(O)NH- o -NHC(O)-;  
 A<sup>1</sup> es un enlace o un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxi y O-acetato; en la que dos alquilo geminales se pueden combinar opcionalmente para formar un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o

- $A^1$  es un alqueniлено C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; o  
 $A^1$  es un C<sub>1-4</sub> lineal alqueniлено en el que uno o más átomo o átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O, NR<sup>a</sup>; y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>a</sup> para cada aparición, es independientemente H, alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)OH; o  $A^1$  es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxil, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, y -OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; o  $A^1$  es un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- $A^1$  es -alqueniлено C<sub>1-4</sub>-aril C<sub>6-10</sub>-, -alqueniлено C<sub>1-4</sub>-heteroaril- o -alqueniлено C<sub>1-4</sub>-heterocicli-, en la que  $A^1$  puede estar en cualquier dirección; y
- $A^2$  es un enlace o un alqueniлено C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxil, O-Acetato y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 15 en la que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende 5-10 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y cada heterocicliло es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterocicliло se selecciona independientemente entre O, N y S.
- 20 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III-A a III-T, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento:



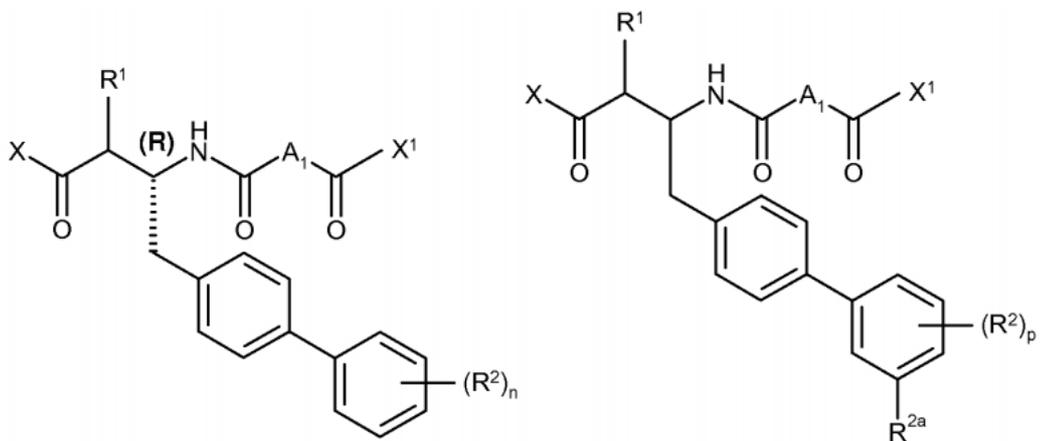
Fórmula III-A

Fórmula III-B



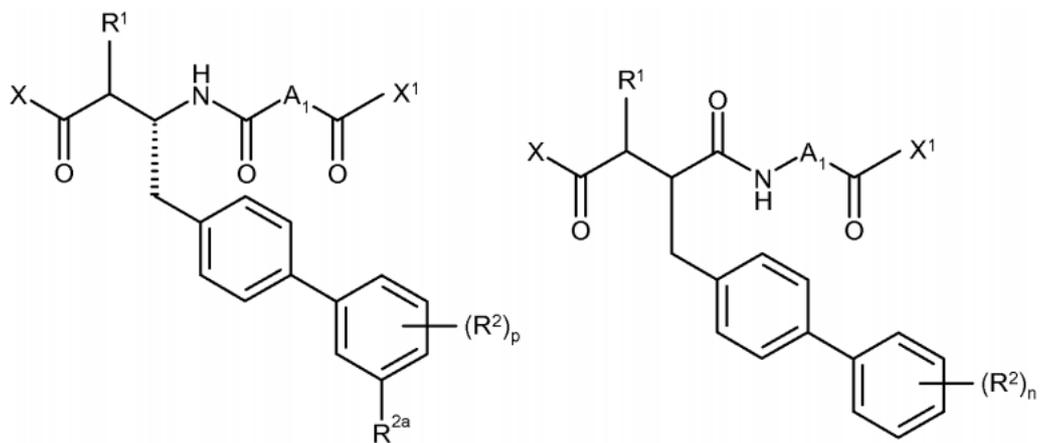
Fórmula III-C

Fórmula III-D



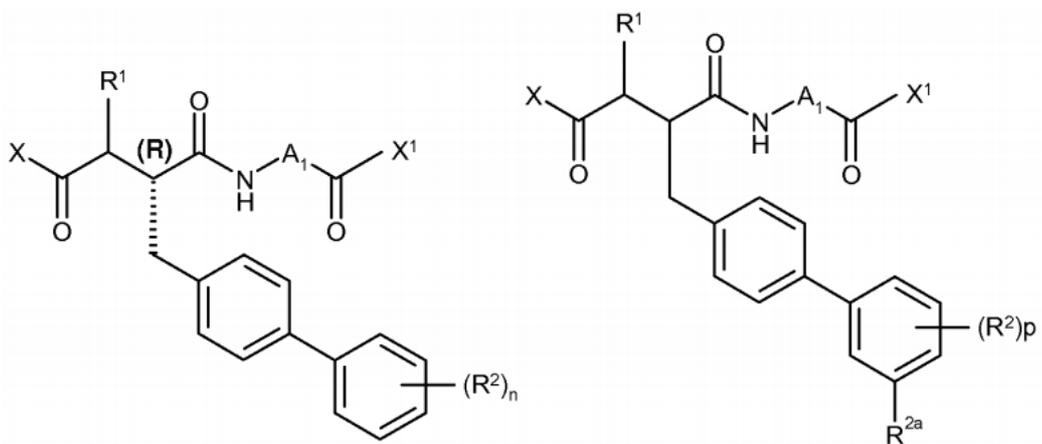
Fórmula III-E

Fórmula III-F



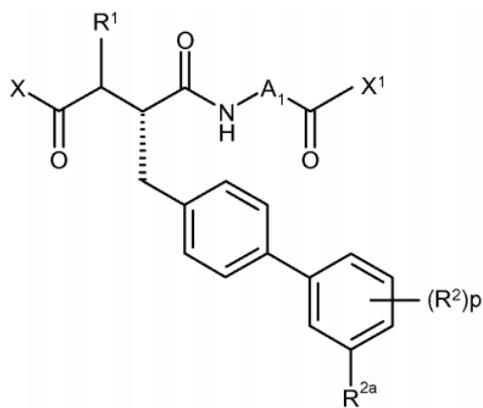
Fórmula III-G

Fórmula III-H

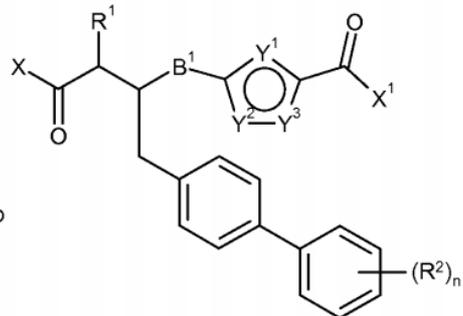


Fórmula III-I

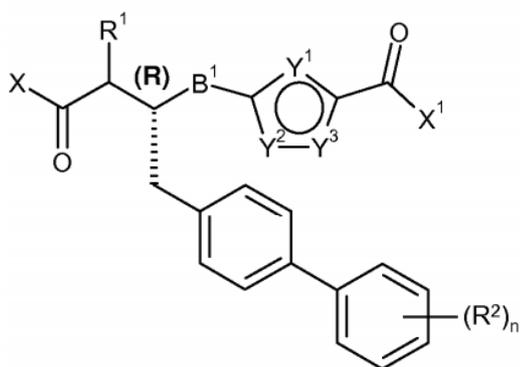
Fórmula III-J



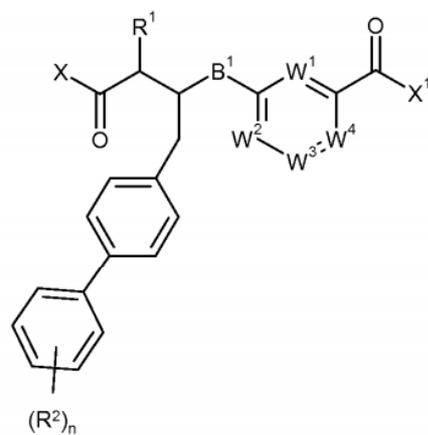
Fórmula III-K



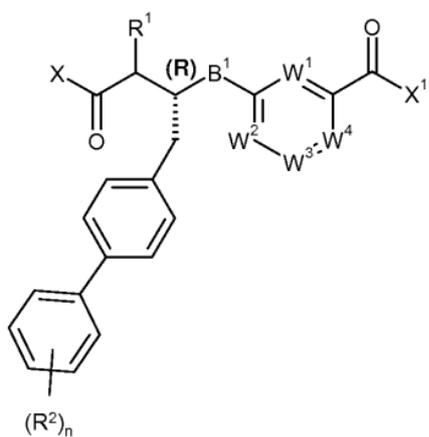
Fórmula III-L



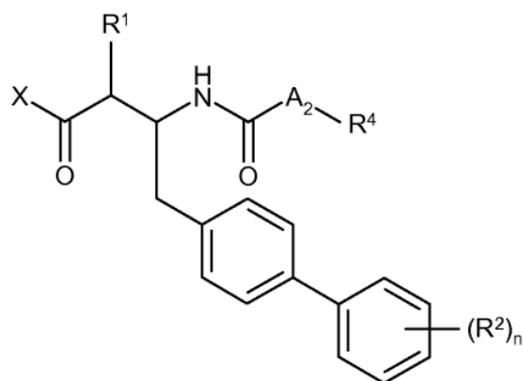
Fórmula III-M



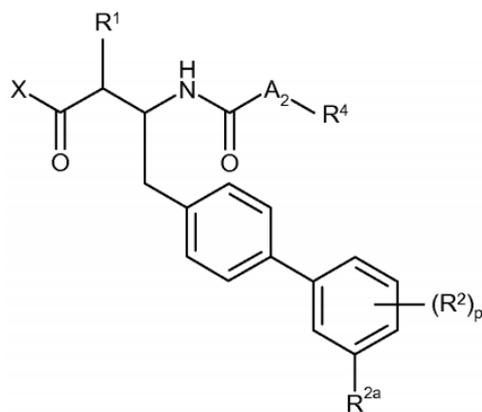
Fórmula III-N



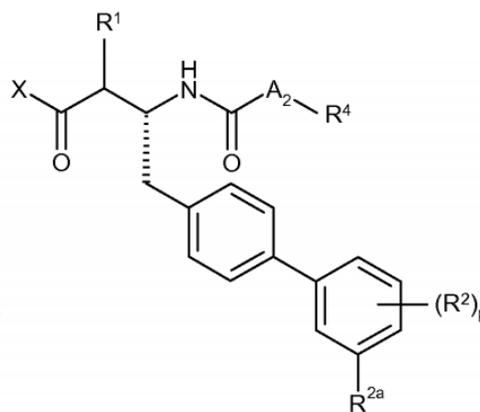
Fórmula III-O



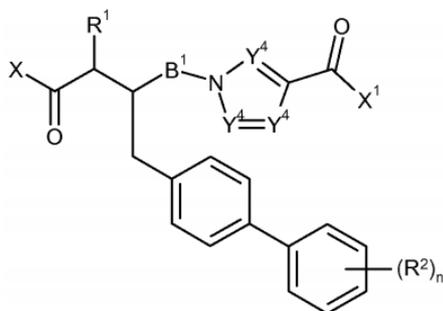
Fórmula III-P



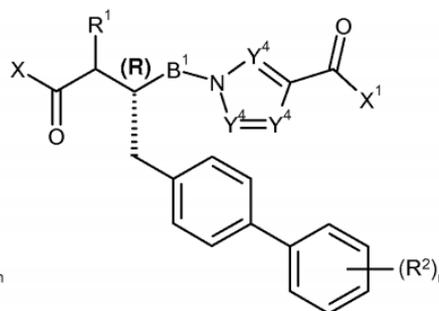
Fórmula III-Q



Fórmula III-R



Fórmula III-S



Fórmula III-T

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, A<sup>2</sup>, A<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> y n tienen las definiciones de la Fórmula III, véase anteriormente; p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>1</sup>, en la que cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; y Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH e Y<sup>4</sup>.

- En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III-D a III-G, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que A<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1-7</sub> lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxi, O-acetato y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; en las que dos alquilos geminales se pueden combinar opcionalmente para formar un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

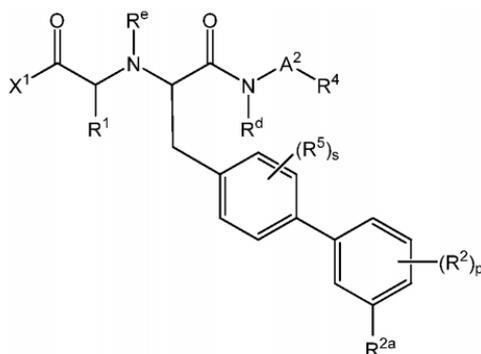
- En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III-D a III-G, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula III-F o III-G, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en la que A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III-A a III-T o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que R<sup>1</sup> es H.

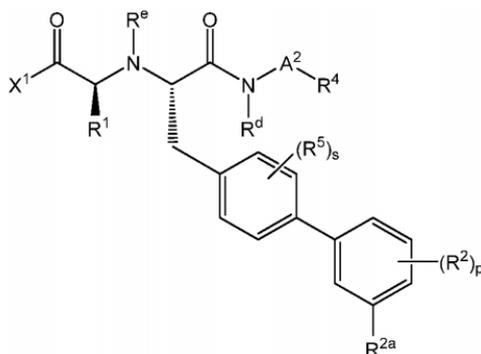
- En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III, III-A, III-D, III-E, III-H, III-I, III-L, III-M, III-N, III-O, III-P, III-S y III-T, y cualquier otra clase o subclase descrita anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de

tal tratamiento, en las que  $R^1$  es H,  $R^2$  es independientemente halo, alcoxi  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alquilo  $C_{1-7}$  o halo-alquilo  $C_{1-7}$ , n es 0, 1 o 2 y X y  $X^1$  son independientemente OH u -O-alquilo  $C_{1-7}$ . En un aspecto adicional de esta realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III, III-A, III-D, III-E, III-H, III-I, III-L, III-M, III-N, III-O, III-P, III-S y III-T, y cualquier clase o subclase descrita anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que n es 1 o 2;  $R^2$  es meta-cloro o meta-fluoro y el otro grupo  $R^2$  opcional es halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo y alcoxi  $C_{1-7}$ . En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula III-F o III-G, en la que  $A^1$  es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , p es 0, X y  $X^1$  son independientemente OH u -O-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $R^1$  es H y  $R^{2a}$  es cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento:



Fórmula IV-C



Fórmula IV-D

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$X^1$  representa OH u O-alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano o trifluorometilo;  
 $R^{2a}$  es halo;  
 $R^d$  y  $R^e$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $A^2$  es un enlace o una cadena de alquileno  $C_{1-3}$ ;  
 $R^4$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilo  $C_{6-10}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en la que cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halo, halo-alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo,  $CO_2H$  y  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^5$  para cada aparición es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$  o halo-alquilo  $C_{1-7}$ ; o

$R^d$ ,  $A^2-R^4$ , junto con el nitrógeno al que  $R^d$  y  $A^2-R^4$  están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , halo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,

hidroxi, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 s es 0 o un número entero de 1 a 4;

5 En otra realización, la invención se refiere un método de la invención que usa los compuestos de acuerdo con las Fórmulas IV-C y IV-D, o cualquiera de cualquier otra clase y subclase descrita anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que R<sup>e</sup> es H.

10 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IV-C y IV-D, o cualquiera de cualquier otra clase y subclase descrita anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que R<sup>e</sup> es H.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IV-C y IV-D o cualquiera de cualquier otra clase y subclase descrita anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que s es 0.

15 Las siguientes realizaciones se pueden usar independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:

20 En una realización, la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-N a II-Q, III, III-P a III-R, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que A<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> y p es 0, 1, 2 o 3, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

En un aspecto de esta realización, p es 0, y por lo tanto A<sup>2</sup> es un enlace. En otro aspecto de esta realización, A<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

25 En otro aspecto de esta realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-N a II-Q, III, III-P a III-R, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que R<sup>4</sup> es un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido; en las que los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, III o IV-C.

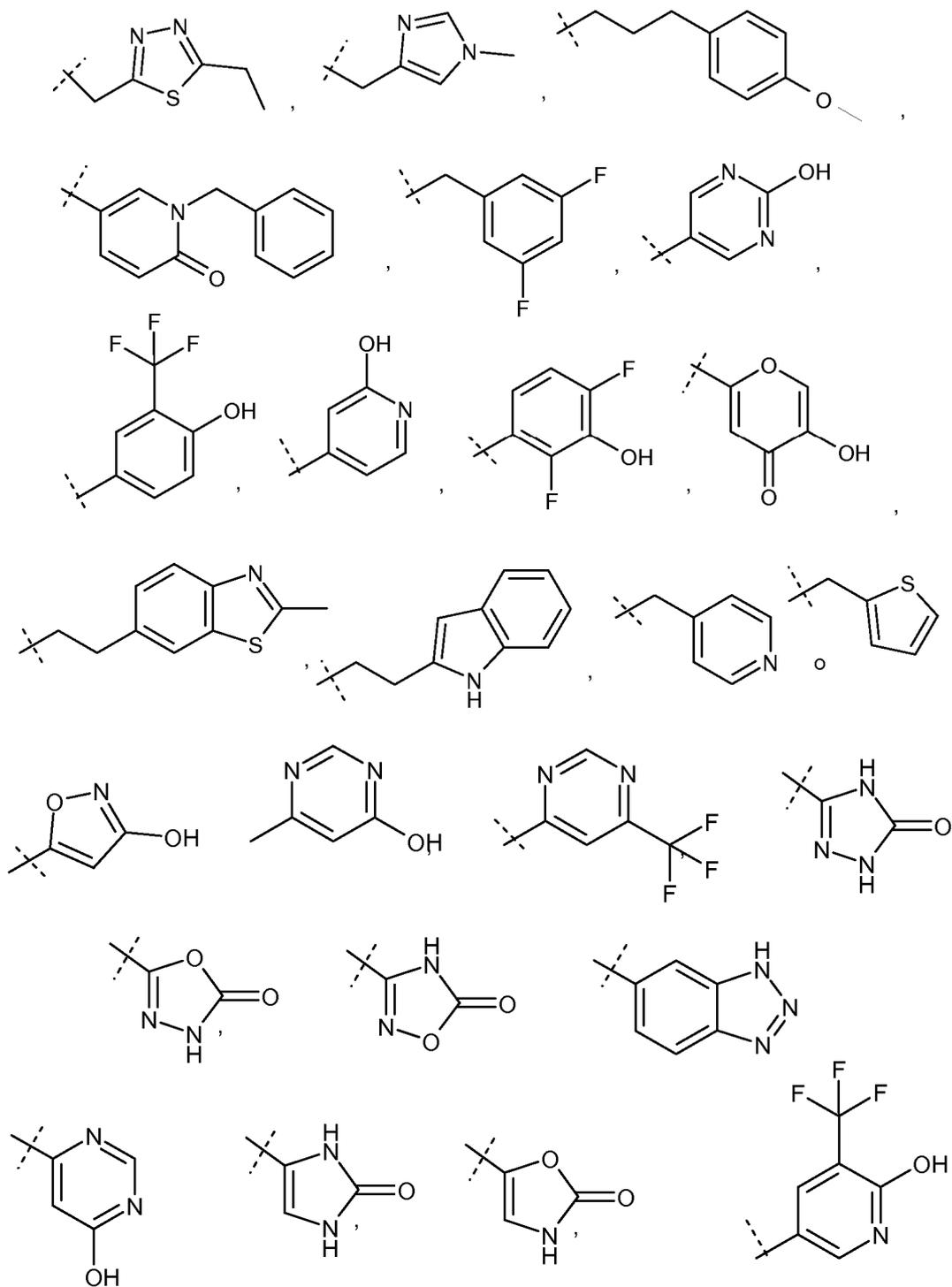
30 Algunos ejemplos representativos de arilo son benzoimidazolona, benzoisotiazolona o fenilo. En un aspecto adicional de esta realización, R<sup>4</sup> es fenilo. Los sustituyentes en el anillo de fenilo incluyen por ejemplo, halo (por ejemplo F, Cl), hidroxi, halo-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub>.

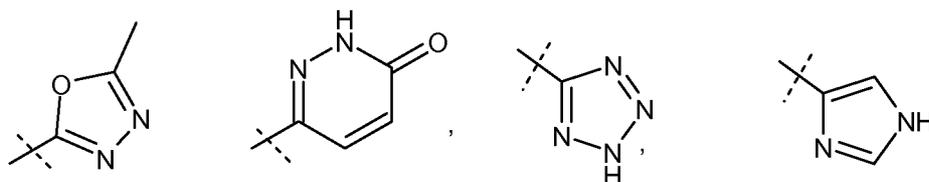
35 En otro aspecto más de esta realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-N a II-Q, III, III-P a III-R, IV-C y IV-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que R<sup>4</sup> es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; en las que los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, III o IV-C.

40 En otro aspecto más de esta realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-N a II-Q, III, III-P a III-R, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; en las que los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, III o IV-C.

45 En un aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es un heteroarilo de anillo de 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxo-piranilo (por ejemplo piranona, piran-4-ona opcionalmente sustituida, piran-2-ona tal como 3-hidroxi-piran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona), y oxo-piridinilo (por ejemplo piridinona, piridin-4-ona opcionalmente sustituido o piridin-2-ona tal como por ejemplo 3-hidroxi-1-metil-piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona); o pirimidinona (es decir, oxo-pirimidinilo). En otro aspecto de esta realización R<sup>4</sup> es un heteroarilo de anillo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en oxazol, pirrol, pirazol, isooxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol (por ejemplo 1-oxa-3,4-diazol, 1-oxa-2,4-diazol), oxadiazolona (por ejemplo oxadiazol-2-ona), tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol. En un aspecto particular de esta realización, R<sup>4</sup> es tetrazol. Otros ejemplos representativos de R<sup>4</sup> son oxazolona, tiazolona, oxadiazolona triazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales en arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo se seleccionan entre hidroxi, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-7</sub> o bencilo.

En otro aspecto más de la realización anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-N a II-Q, III, III-P a III-R, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que  $R^4$  es un heteroarilo bicíclico, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento. En una realización adicional incluye  $R^4$  es indolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo. Algunos ejemplos representativos de  $R^4$  son los siguientes:





En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C a IV-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $R^1$  es metilo.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A, II-D, II-E, II-H, II-I, II-L, II-M, II-N, II-O, II-R, II-S, III, III-A, III-D, III-E, III-H, III-I, III-L, III-M, III-N, III-O, III-P y III-S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que cada  $R^2$  es independientemente halo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalquilo y n es 0, 1 o 2.

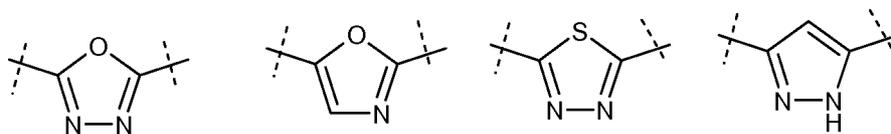
En una realización adicional la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A, II-D, II-E, II-H, II-I, II-L, II-M, II-N, II-O, II-R, II-S, III, III-A, III-D, III-E, III-H, III-I, III-L, III-M, III-N, III-O, III-P y III-S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5,  $R^2$  es halo en la posición meta y los otros grupos  $R^2$  opcionales son independientemente halo, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , hidroxilo, haloalquilo. En otra realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A, II-D, II-E, II-H, II-I, II-L, II-M, II-N, II-O, II-R, II-S, III, III-A, III-D, III-E, III-H, III-I, III-L, III-M, III-N, III-O, III-P y III-S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en la que n es 1 o 2,  $R^2$  es meta-cloro y el otro grupo  $R^2$  opcional es halo, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , hidroxilo, haloalquilo.

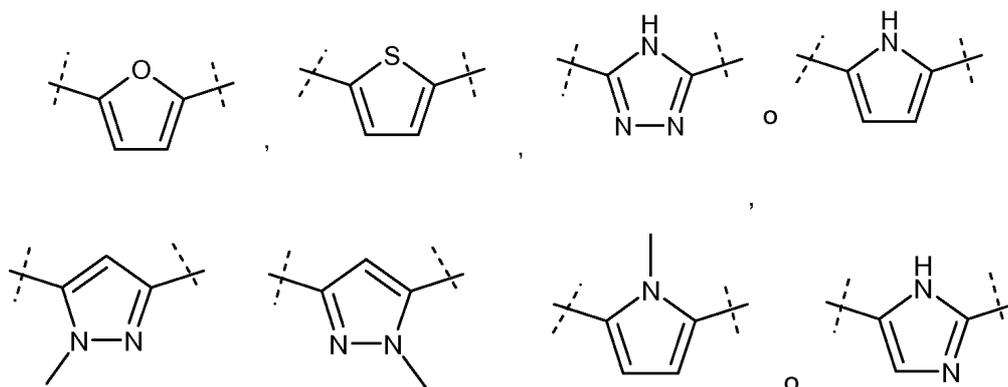
En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II-B, II-C, II-F, II-G, II-J, II-K, II-P, II-Q, III-B, III-C, III-F, III-G, III-J, III-K, III-Q, III-R, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0,  $R^{2a}$  es cloro.

En otra realización más, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que X y  $X^1$  (cuando están presentes) son independientemente OH u -O-alquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo O-etilo, O-metilo, O-propilo u O-butilo). En un aspecto particular de esta realización X y  $X^1$  son OH. En otro aspecto de esta realización, X y  $X^1$  son independientemente -O-alquilo  $C_{1-7}$  en los que alquilo está sustituido con arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ , o  $C(O)N$ (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>. Algunos ejemplos representativos de X o  $X^1$  son -O- $CH_2$ - $C(O)N(CH_3)_2$ , -O- $CH_2$ - $CH_2$ -morfolina, -O- $CH_2$ -dioxolona u -O-bencilo. En otro aspecto más de esta realización, X y  $X^1$  son -O-arilo  $C_{6-10}$ . Un ejemplo representativo de -O-arilo  $C_{6-10}$  es -O-(2,3-dihidro-1H-indeno).

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-H a II-K, III, III-L y III-M, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $Y^1$ ,  $Y^2$  y  $Y^3$  forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre furano, tiofeno, pirrol, pirazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, y triazol.

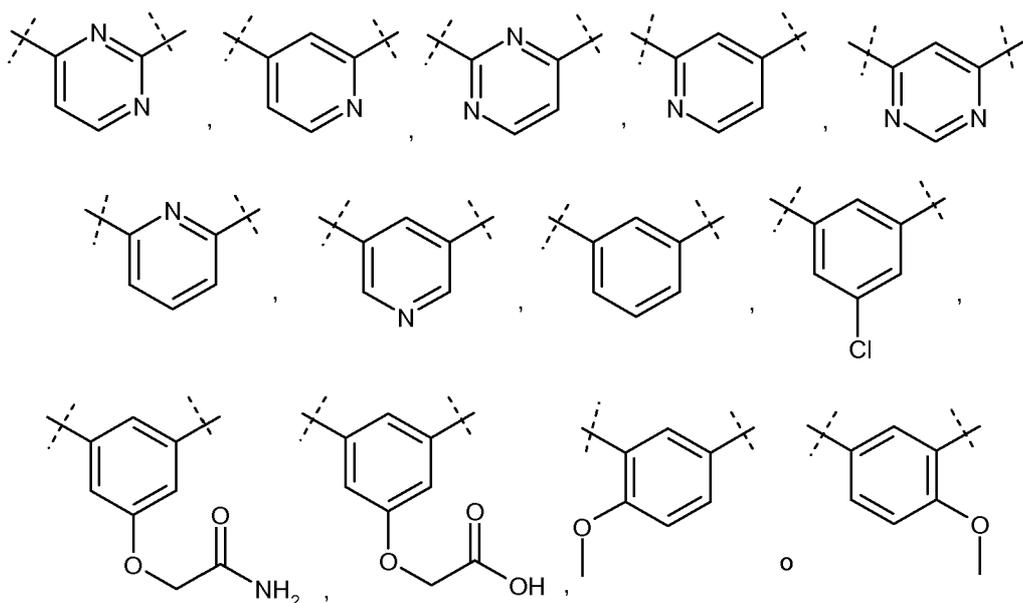
Una realización adicional incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-H a II-K, III, III-L y III-M, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que el heteroarilo de 5 miembros es uno de los siguientes:



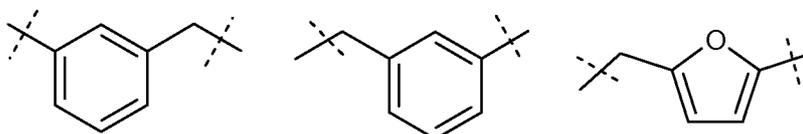


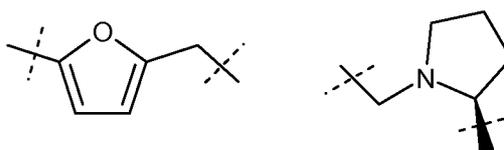
En un aspecto de esta realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que A<sup>1</sup> es fenilo, piridina o pirimidina.

Una realización adicional incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, II-L, II-M, III, III-D a III-K, III-N y III-O o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que A<sup>1</sup> es uno de los siguientes:



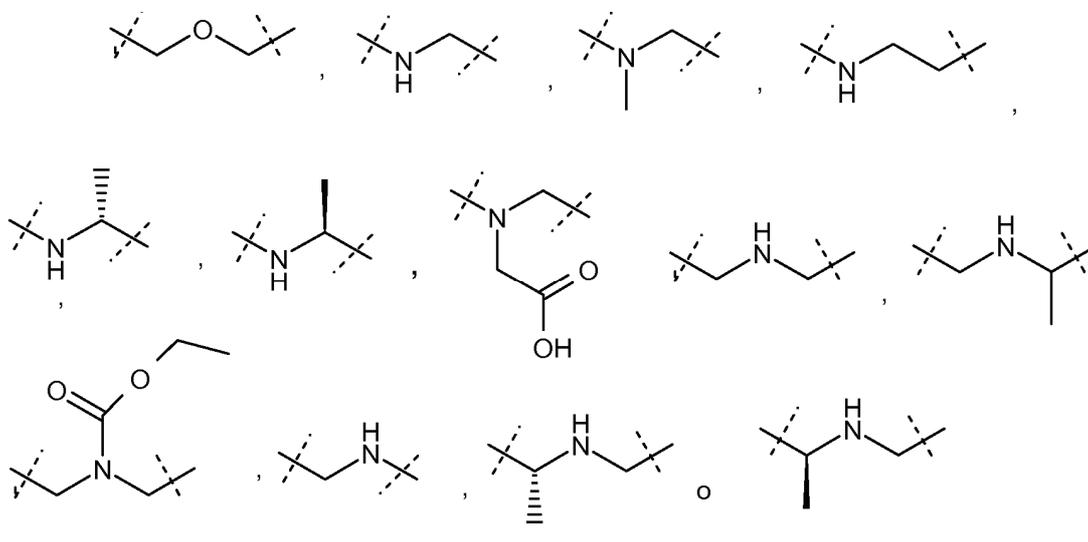
En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que A<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-4</sub>-aril C<sub>6-10</sub>-, -alquileo C<sub>1-4</sub>-heteroaril- o -alquileo C<sub>1-4</sub>-heterocicliil-, -aril C<sub>6-10</sub>-alquileo C<sub>1-4</sub>-, -heteroaril-alquileo C<sub>1-4</sub> o -heterocicliil-alquileo C<sub>1-4</sub>-. En un aspecto de esta realización, A<sup>1</sup> es -alquileo C<sub>1-4</sub>-aril C<sub>6-10</sub>-, -alquileo C<sub>1-4</sub>-heteroaril- o -alquileo C<sub>1-4</sub>-heterocicliil-, en las que la parte alquileo está unida al grupo C(O)NH y los restos arilo, heteroarilo o heterocicliilo están unidos a C(O)X<sup>1</sup>. En otro aspecto de esta realización, A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenil- o -fenil-CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-heteroarilo o -heteroaril-CH<sub>2</sub>-. En una realización adicional, A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-heterocicliilo o -heterocicliil-CH<sub>2</sub>-. Algunos ejemplos representativos de A<sup>1</sup> son los siguientes:



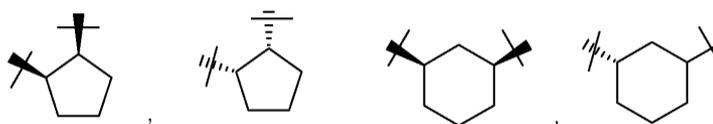


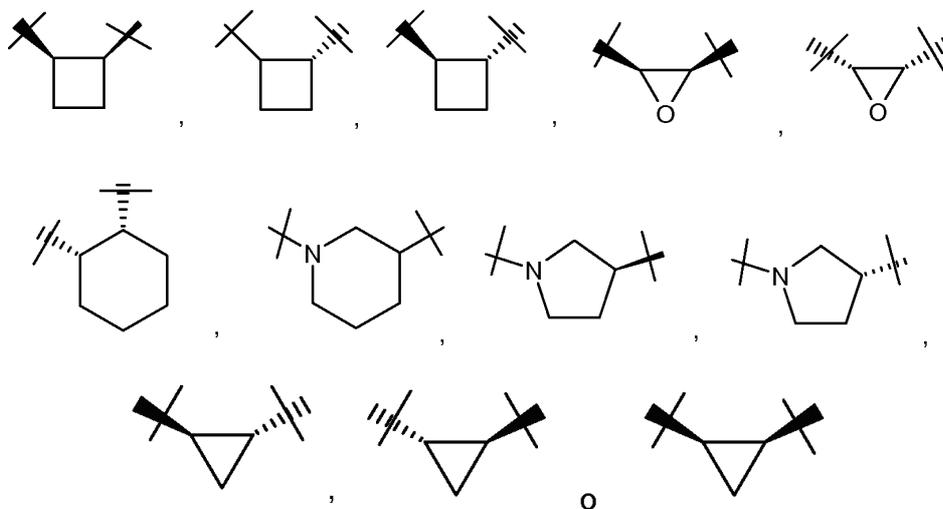
5 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o de cualquier clase y subclase que se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $A^1$  es un alquileo  $C_{1-4}$  lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O,  $NR^a$ ; y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-7}$ ; en la que  $R^a$  para cada aparición es independientemente H, alquilo  $C_{1-7}$  o  $CH_2C(O)OH$ .

10 Una realización adicional incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $A^1$  es uno de los siguientes:

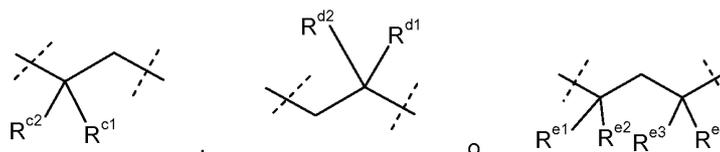


15 En otra realización más, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o de cualquier clase y subclase que se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $A^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 20 consiste en alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo,  $NR^bR^c$ ,  $OCH_2CO_2H$ , y  $OCH_2C(O)NH_2$ . En un aspecto de esta realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que  $A^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$  o un heterociclilo. Una realización adicional incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 25 en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $A^1$  es uno de los siguientes:

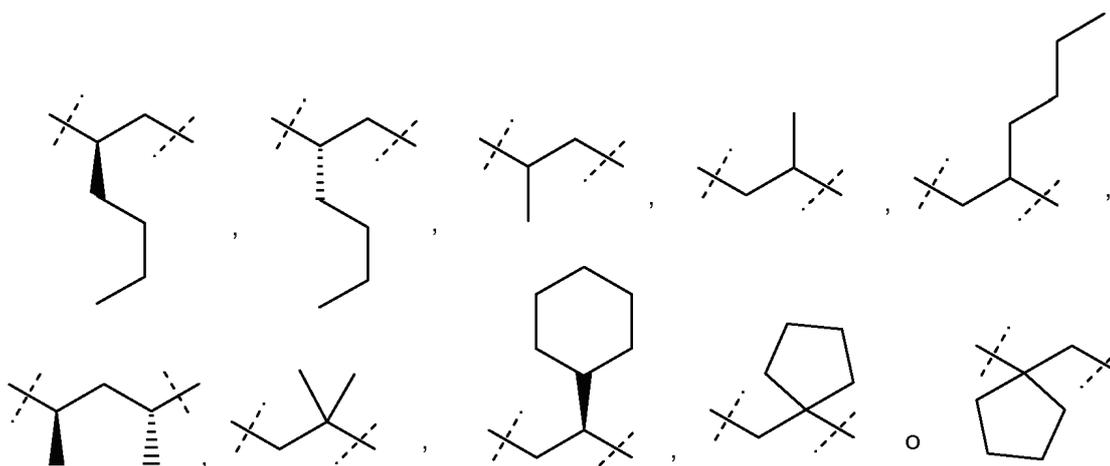




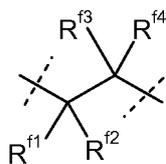
5 En una realización adicional, la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-G, III y III-D a III-K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $A^1$  tiene las siguientes fórmulas:



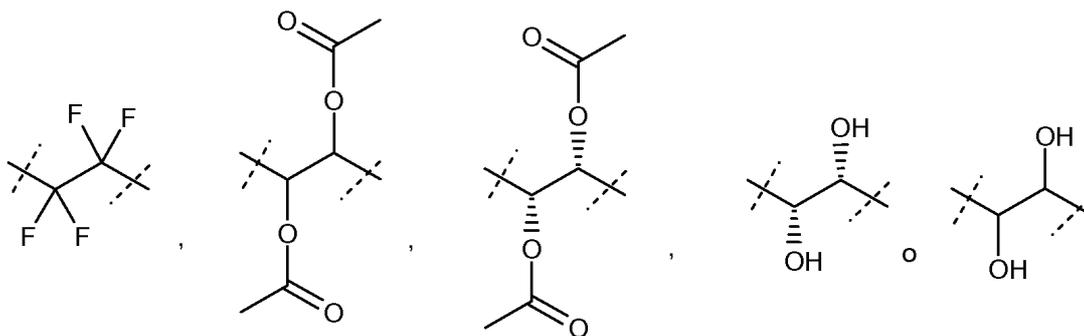
10 en las que  $R^{c1}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$  y  $R^{e4}$  son independientemente H, halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o alquilo  $C_{1-7}$ ; y alternativamente  $R^{c1}$  y  $R^{c2}$  o  $R^{d1}$  y  $R^{d2}$  pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo  $C_{3-7}$ . En una realización adicional, al menos uno de  $R^{c2}$  y  $R^{c1}$  es distinto de H, o al menos uno de  $R^{d2}$  y  $R^{d1}$  es distinto de H, o al menos uno de  $R^{e1}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$ ,  $R^{e4}$  es distinto de H. En algunos ejemplos representativos,  $A^1$  es uno de los siguientes:



15 Otra realización adicional más incluye el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, 11-A a II-G, III y III-D a III-K, o de cualquier clase y subclase que se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en las que  $A^1$  tiene las siguientes fórmulas:



en la que  $R^{f1}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{f3}$  y  $R^{f4}$  son independientemente H, halo, O-acetato o alquilo  $C_{1-7}$ . En una realización adicional, uno de  $R^{f1}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{f3}$  y  $R^{f4}$  es distinto de H. En algunos ejemplos representativos,  $A^1$  es uno de los siguientes:



5 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula II, III, o IV-C en la que los grupos  $A^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $B^1$ , X, n y s son como se definen mediante los grupos  $A^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $B^1$ , X, n y s en la sección de Ejemplos posterior, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

10 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto enumerado en la sección de Ejemplos posterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, en un sujeto con necesidad de tal tratamiento.

15 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, IIA a II-S, III, III-A a III-T, IV-C, y IV-D o cualquier clase y subclase descrita anteriormente; o de los Ejemplos 1 a 38 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la prevención, la mejora o el tratamiento de nefropatía inducida por medio de contraste.

20 Se ha de observar que la estructura de algunos de los compuestos para su uso en la presente invención incluye átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, se ha de entender que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique otra cosa. Tales isómeros se pueden obtener en forma básicamente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Además, las estructuras y los demás compuestos y restos que se discuten en la presente solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

25 Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y la configuración de los átomos. Como también se usa en el presente documento, la expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se ha de entender que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son una pareja de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) con que hacen girar la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos que se describen en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y de ese modo pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- o (S)- se pueden preparar usando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituído, el sustituyente del cicloalquilo puede tener la configuración cis- o trans-. También se pretende incluir todas

las formas tautoméricas.

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

Por lo tanto, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) básicamente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o básicamente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de los productos finales o compuestos intermedios se puede resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico de ese modo para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, dibenzoil ácido tartárico, diacetil ácido tartárico, di-*O,O'*-*p*-toluolil ácido tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se puede resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y que, por lo general, no son biológicamente ni que otro modo indeseables. En numerosos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares en ellas.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Algunos ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Algunos ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Algunas bases inorgánicas a partir de las que pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y sales de metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Algunas bases orgánicas a partir de las que pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se

llevan a cabo por lo general en agua o en un disolvente orgánico, o una mezcla de ambos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea factible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar las formas sin marcar así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas del presente documento pretende representar todas las formas isotópicas del hidrógeno (por ejemplo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  o D,  $^3\text{H}$ ); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas del presente documento pretende representar todas las formas isotópicas del carbono (por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las formas isotópicas del nitrógeno (por ejemplo  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ . La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . En una realización, los átomos de las fórmulas del presente documento aparecen con su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno pueden estar enriquecidos con  $^2\text{H}$ ; o/y uno o más átomos de carbono pueden estar enriquecidos con  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ ; o/y uno o más átomos de nitrógeno pueden estar enriquecidos con  $^{14}\text{N}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de cinética la reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se desvelan en los esquemas o los ejemplos y las preparaciones que se describen posteriormente sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora del índice terapéutico. Se ha de entender que, en este contexto, se considera el deuterio como un sustituyente de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a 111-T, IV-C y IV-D. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se designa como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los compuestos enriquecidos isotópicamente de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, 11-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en los Ejemplos y las Preparaciones acompañantes usando un reactivo enriquecido isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no enriquecido empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores adecuados de cocristales. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, 11-A a II-S, III, III-A a 111-T, IV-C y IV-D mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, sublimación conjunta, fusión conjunta, o la puesta en contacto en solución de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales formados de ese modo. Algunos formadores de cocristales adecuados incluyen los que se describen en el documento de Patente WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a 111-T, IV-C y IV-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y la

totalidad de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retraso de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares y las combinaciones de los mismos, como

5 deberían conocer los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pág. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo,

10 reducción o inhibición de una enzima o de la actividad de una proteína, o mejora de un síntoma, alivio de una afección, ralentización o retraso del progreso de una enfermedad, o prevención de la enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad o un síntoma de los mismos (i) que mejora mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 o (ii) asociados a la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (iii) caracterizados por la actividad anómala de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (2) reducir o inhibir la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (3) reducir o inhibir la expresión de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no

15 celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

25

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o una disminución significativa de la actividad de referencia de una actividad o proceso biológicos.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye los que no son apreciables por el paciente. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma apreciable), fisiológicamente (por ejemplo,

30 estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o progreso de la enfermedad o trastorno.

35

Como se usa en el presente documento, un sujeto se encuentra "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida de tal tratamiento.

Como se usa en el presente documento, se ha de interpretar que los términos "un", "uno", "una", "el" y "la" y los términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) incluyen tanto singular como plural a menos que se indique otra cosa en el presente documento o quede contradicho claramente por el contexto.

40

Todos los métodos que se describen en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o quede contradicho claramente de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera o la totalidad de los ejemplos, o del lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado el presente documento está destinado meramente a aclarar mejor la invención y no supone una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo.

45

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, o en forma de una sal de los mismos, o en forma de derivados de profármaco de los mismos.

50 Cuando en la misma molécula están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido, el compuesto de la presente invención también puede formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

También se desvelan profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente mediante la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención después de la administración del profármaco a un sujeto. Los expertos en la materia conocen bien la

55

idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y uso de profármacos. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos vehículo. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa mediante metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado debería tener una toxicidad aceptablemente baja. Los profármacos vehículo son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte que, por ejemplo, mejora la captación y/o el suministro localizado al sitio o sitios de acción. De forma deseable para tal profármaco vehículo, la unión entre el resto farmacológico y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para los profármacos en los que el resto de transporte pretende mejorar la captación, por lo general la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos vehículo se pueden usar, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofiliidad, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora de la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofiliidad se puede aumentar por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Algunos profármacos a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene el significado que se define en el presente documento. Algunos profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico precursor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituido, tales como los ésteres de  $\omega$ -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonil inferior)-alquilo inferior, los ésteres de  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonil inferior o dialquilaminocarbonil inferior)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados convencionalmente la técnica. Además, las aminas se pueden enmascarar como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, se pueden enmascarar con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se pueden enmascarar como ésteres y éteres. El documento de Patente EP 039.051 (Sloan y Little) desvela profármacos de ácido hidroxámico base de Mannich, su preparación y su uso.

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

#### Esquema sintético general

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

Dentro del alcance de este texto, se denomina "grupo protector" únicamente a un grupo fácilmente retirable que no es un constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención, a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Síntesis", tercera edición Wiley, Nueva York 1999.

Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal de una forma conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácido se pueden formar, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la forma habitual, por ejemplo por tratamiento del compuesto con un ácido o reactivo de intercambio aniónico adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un

grupo carboxi libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por neutralización de las sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

5 Las sales se pueden convertir de la forma habitual en los compuestos libres; se pueden convertir sales de metal y amonio, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

10 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una forma conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por reparto en mezclas de disolvente polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, por formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenida de ese modo, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los compuestos intermedios y productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

15 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento.

20 Todas las etapas de proceso mencionadas anteriormente se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que se conocen por sí mismas, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma de H<sup>+</sup>, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo a una temperatura que varía de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 a 25 40 °C o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un vaso cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo en una atmósfera de argón o nitrógeno.

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

35 Los disolventes a partir de los que se pueden seleccionar los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases con nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*-etilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o las mezclas de esos 40 disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción del proceso. Tales mezclas de disolventes también se pueden usar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

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

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

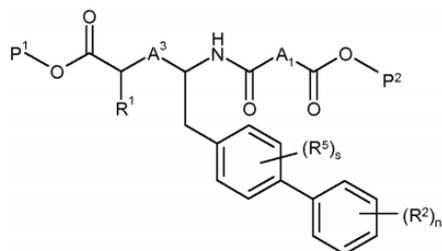
50 Todos los materiales de partida, elementos constitutivos, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes y catalizadores que se utilizan para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto habitual en la materia (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Por lo general, los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D

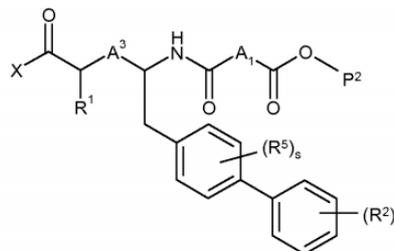
se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 1 a 16 proporcionados posteriormente.

Los compuestos de la invención de fórmula II o III en la que B<sup>1</sup> es NHC(O) y R<sup>3</sup> es A<sup>1</sup>C(O)X<sup>1</sup> se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos intermedios **A** a **C** en los que X, X<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, s y n tienen la definición de la Fórmula II o III, véase anteriormente; y P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son grupos protectores apropiados seleccionados entre, pero no limitados a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.

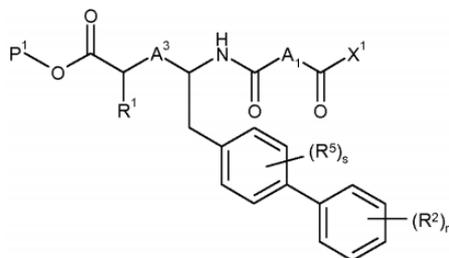
5



**Compuesto intermedio A**



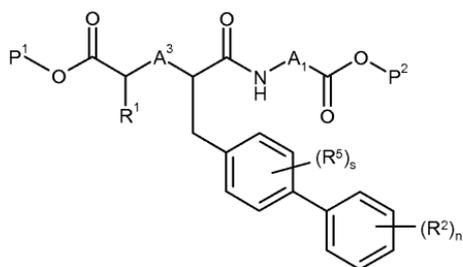
**Compuesto intermedio B**



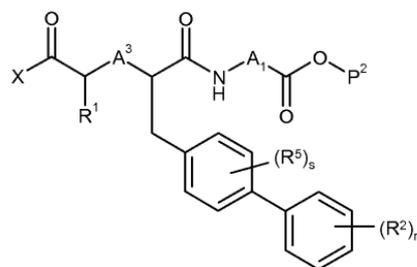
**Compuesto intermedio C**

Los compuestos de la invención de fórmula III en la que B<sup>1</sup> es C(O)NH y R<sup>3</sup> es A<sup>1</sup>-C(O)X<sup>1</sup> se pueden preparar por hidrólisis del compuesto intermedio **D**, **E** o **F** en el que X, X<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, s y n tienen la definición de la Fórmula III, véase anteriormente; y P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> pueden ser grupos protectores apropiados seleccionados entre, pero no limitados a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.

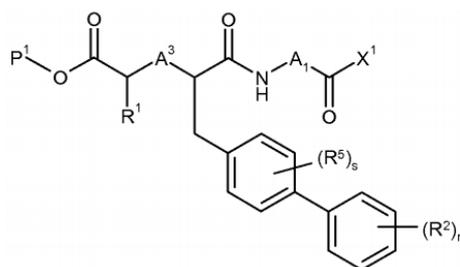
10



Compuesto intermedio D

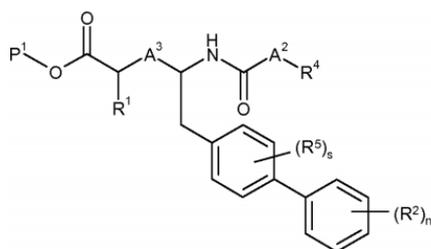


Compuesto intermedio E

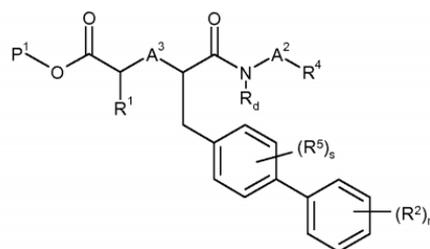


Compuesto intermedio F

5 Los compuestos de la invención de fórmula II o III en la que  $R^3$  es  $A^2-R^4$ , se pueden preparar por hidrólisis del compuesto intermedio **G** en el que  $A^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $s$  y  $n$  tienen la definición de la Fórmula II o III, véase anteriormente;  $A^3$  es  $CH_2$  o está ausente, y  $P^1$  puede ser un grupo protector apropiado seleccionado entre, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.



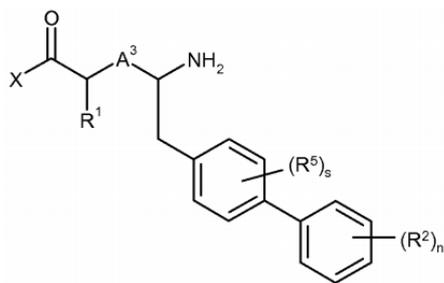
Compuesto intermedio G



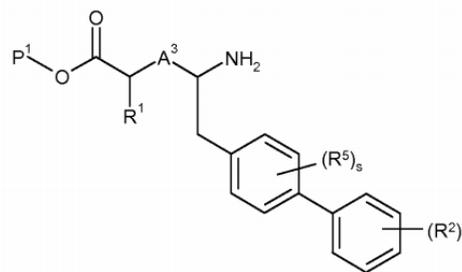
Compuesto intermedio H

10 Se pueden aplicar métodos convencionales para la hidrólisis de los Compuestos intermedios **A** a **H** usando una base seleccionada entre, pero no limitada a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado entre, pero no limitado a, TFA, HCl o  $BCl_3$ . Cuando  $P^1$  o  $P^2$  es bencilo o metoxibencilo, el método preferente de desprotección es hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno.

El compuesto intermedio **A**, **B**, **C** o **G** se puede preparar usando el siguiente proceso que comprende: condensar un compuesto intermedio **I** o **J** en el que  $X$ ,  $P^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , el Anillo C,  $s$  y  $n$  son como se han descrito previamente y  $A^3$  es  $CH_2$  o está ausente:

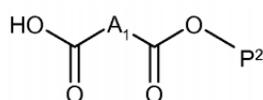


Compuesto intermedio I

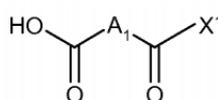


Compuesto intermedio J

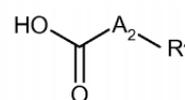
con un compuesto intermedio **K**, **L** o **M** en el que  $X^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^4$  y  $P^2$  se han descrito previamente.



Compuesto intermedio K



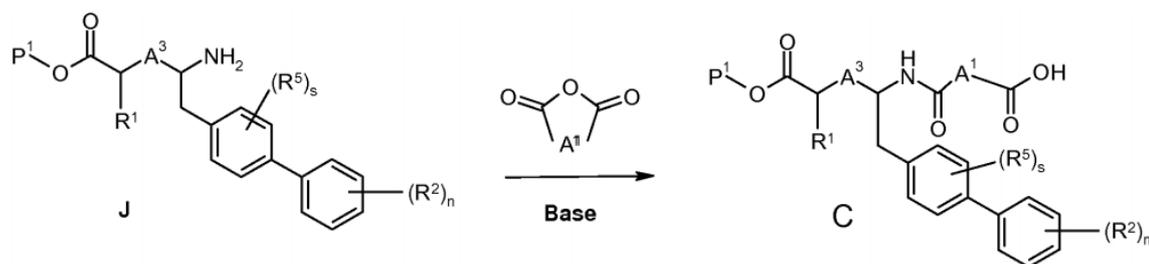
Compuesto intermedio L



Compuesto intermedio M

- 5 Se pueden aplicar métodos de condensación conocidos que incluyen, pero no se limitan a, conversión del compuesto intermedio **K**, **L** o **M** en su correspondiente haluro de ácido, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión del compuesto intermedio **K**, **L** o **M** en un anhídrido mixto usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por la reacción del haluro de ácido o el anhídrido mixto con el compuesto intermedio **I** o **J** en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, o *N*-metilmorfolina) o un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, o 4-pirrolidinopiridina). Alternativamente, el compuesto intermedio **K**, **L**, o **M** se puede acoplar con **I** o **J** usando reactivos de acoplamiento tales como DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol.
- 10

El Esquema 1 ilustra la síntesis de un compuesto intermedio **C** por reacción del compuesto intermedio **J** con un anhídrido:

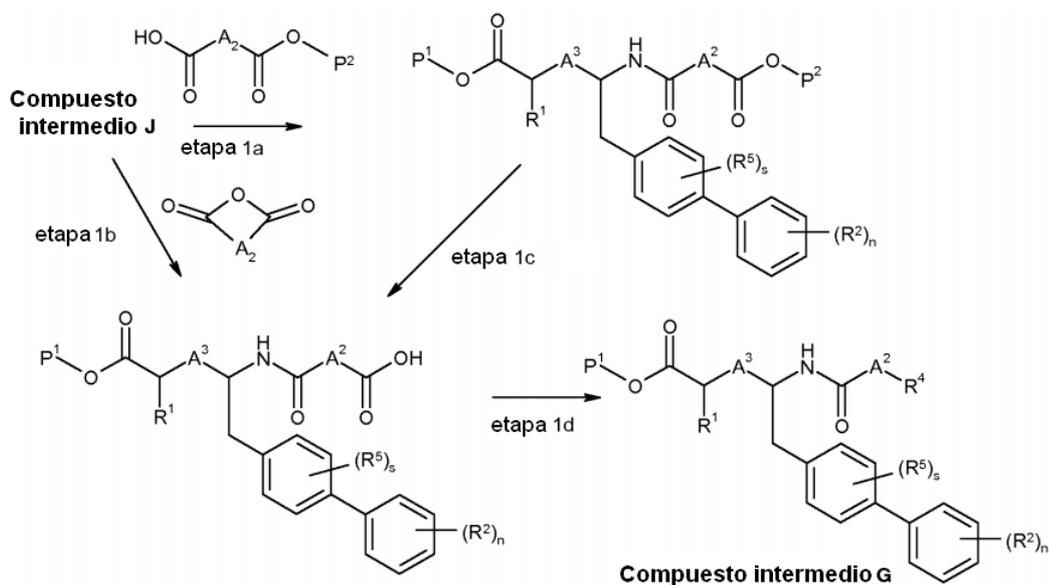


Esquema 1

15

El Compuesto intermedio **J**, o las sales del mismo, se preparó de acuerdo con la ruta descrita en el documento de Patente de Estados Unidos US 5.217.996 o en el documento de Patente WO2008083967 en el que  $P^1$  es alquilo o bencilo y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $A^3$ , el Anillo C, s y n se definen como en la Fórmula II, III IV-C o IV-D, véase anteriormente.

El Compuesto intermedio **G** en el que  $R^4$  es un tetrazol se puede sintetizar de acuerdo con el Esquema 1A:

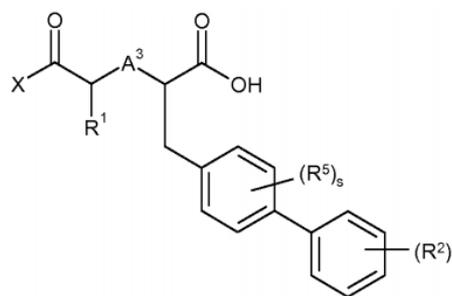
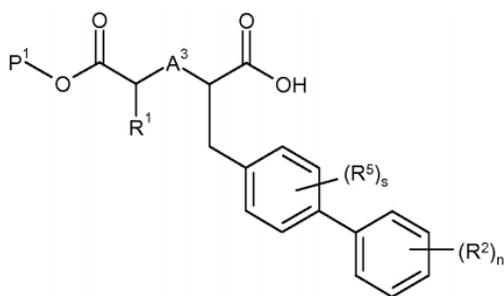


**Esquema 1A**

en el que  $A^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $P^1$ ,  $P^2$ , el Anillo C, s y n son como se han definido anteriormente y  $A^3$  es  $CH_2$  o está ausente.

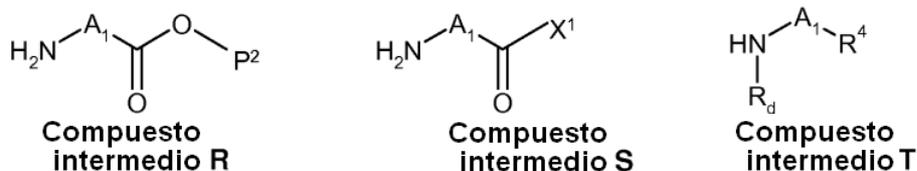
- 5 En la etapa 1a, el compuesto intermedio J se hace reaccionar con un ácido carboxílico apropiada usando reactivos de acoplamiento convencionales seleccionados entre, pero no limitados a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol; seguido de la retirada del grupo protector  $P^2$  en la etapa 1 c usando una base seleccionada entre, pero no limitada a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado entre, pero no limitado a, TFA o HCl, o hidrogenación con un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno. Alternativamente, el compuesto intermedio J se hace
- 10 reaccionar con un anhídrido apropiado en presencia de una base seleccionada entre, pero no limitada a, piridina, trietilamina o diisopropiltilamina (etapa 1 b); seguido por la conversión del ácido carboxílico en un tetrazol (etapa 1 b) usando un método similar al que se describe en Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 1513.

El compuesto intermedio D, E, F o G se puede preparar usando el siguiente proceso que comprende: condensar un compuesto intermedio N o Q en el que X,  $P^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A^3$ ,  $R^5$ , el Anillo C, s y n son como se han definido anteriormente;



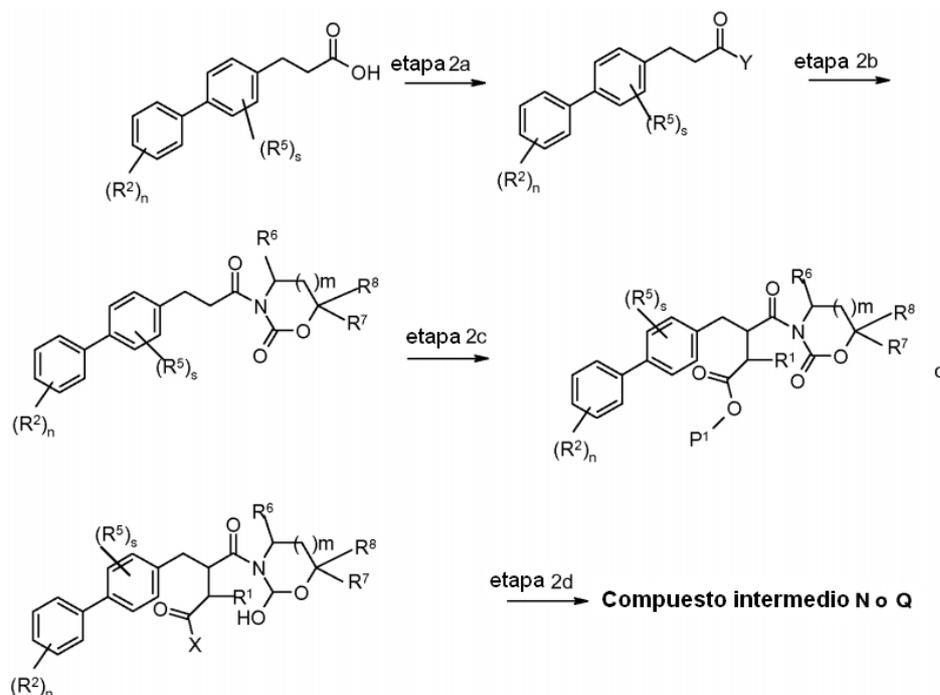
15

con un compuesto intermedio R, S o T en el que  $X^1$ ,  $A^1$  y  $P^2$  tienen el significado que se ha definido anteriormente.



Se pueden aplicar métodos de condensación conocidos que incluyen, pero no se limitan a, conversión del compuesto intermedio **N** o **Q** en haluro de ácido, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión del compuesto intermedio **N** o **Q** en anhídrido mixto usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por la reacción del cloruro de ácido o el anhídrido mixto con el compuesto intermedio **R**, **S** o **T** en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, o *N*-metilmorfolina) o un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, o 4-pirrolidinopiridina). Alternativamente, el compuesto intermedio **N** o **Q** se puede acoplar con el compuesto intermedio **R**, **S** o **T** usando un reactivo tal como DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol.

El compuesto intermedio **N** o **Q** en el que  $A^3$  está ausente se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el Esquema 2:



**Esquema 2**

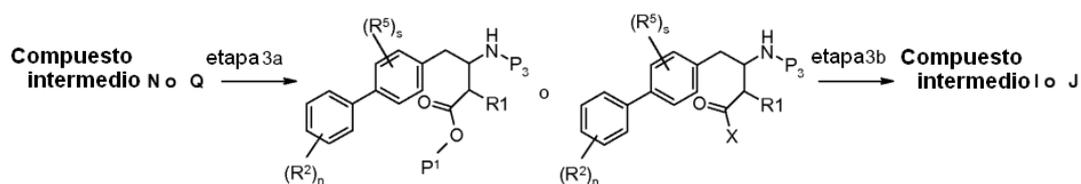
en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $X$  y  $n$  son como se han definido anteriormente y en el que  $m = 0$  o  $1$ ;  $P^1$  es un grupo protector seleccionado entre, pero no limitado a, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, metoximetilo, terc-butildimetilsilo, tetrahidrofurano, bencilo, alilo o fenilo;  $R^6$  es por ejemplo hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, bencilo o fenilo;  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, bencilo o fenilo. Y se selecciona entre, pero no se limita a, cloro, bromo, yodo, benzotriazoloxi, piridinio, *N,N*-dimetilaminopiridinio, pentafluorofenoxi, fenoxi, 4-clorofenoxi,  $-CO_2Me$ ,  $-CO_2Et$ , terc-butoxicarbonilo u  $-OCC(O)O$ -isobutilo.

En la etapa (2a), se pueden aplicar métodos convencionales para preparar el correspondiente haluro de ácido, tal como el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo; o se pueden aplicar métodos convencionales para preparar el anhídrido mixto o el catión acilo piridinio, tal como el uso de cloruro de pivaloilo con una amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, *N*-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo con una amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, *N*-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina), o ClC(O)O-*i*-Bu con una amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, *N*-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina,

4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina); o se pueden aplicar métodos convencionales para preparar el éster activado, tales como el uso de 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo DCC, EDCI) o BOP.

- 5 En la etapa (2b), se pueden emplear métodos convencionales para preparar las *N*-aciloxazolidinonas ( $m = 0$ ). Algunos ejemplos ilustrativos de esta química se perfilan en Aldrichchimica Acta 1997, vol. 30, pág. 3 - 12 y las referencias en el mismo; o se pueden emplear métodos convencionales para preparar la *N*-aciloxazinanona ( $m = 1$ ). Un ejemplo ilustrativo de esta química se perfila en Organic and Biomolecular Chemistry 2006, vol. 4, n.º 14, pág. 2753 - 2768. En la etapa (2c), se pueden emplear métodos convencionales para alquilación. Un ejemplo ilustrativo se perfila en Chemical Reviews 1996, 96(2), 835 - 876 y las referencias en el mismo.
- 10 En la etapa (2d), se pueden emplear métodos convencionales para la escisión de *N*-aciloxazolidinona o *N*-aciloxazinanona. Algunos ejemplos ilustrativos de esta química se perfilan en Aldrichchimica Acta 1997, Vol. 30, pág. 3 - 12 y las referencias en el mismo.

El compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en los Esquemas 3, 4 o 5: el Esquema 3 describe la síntesis del compuesto intermedio **I** o **J** en el que  $A^3$  está ausente.



Esquema 3

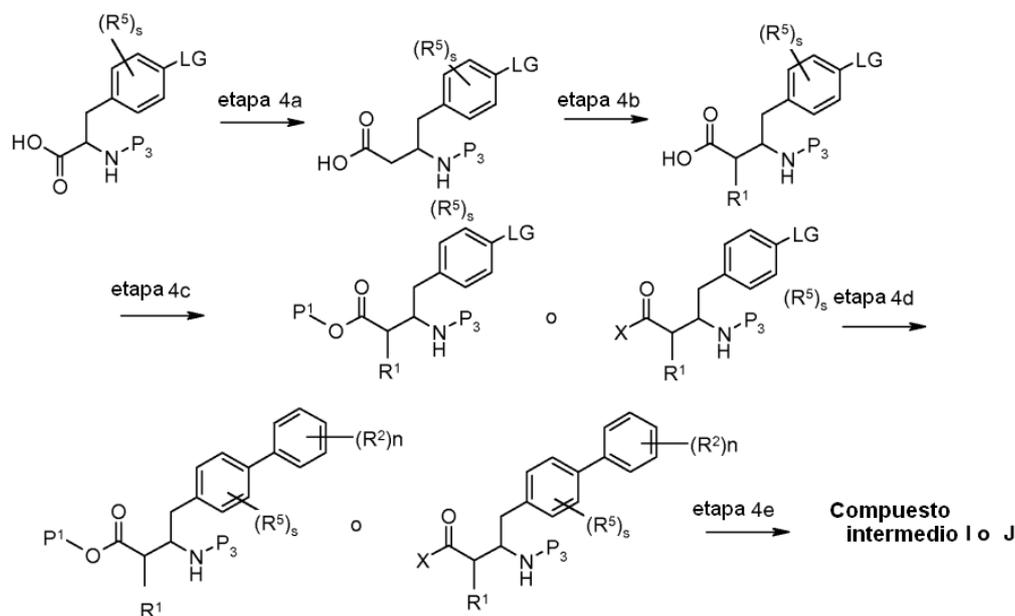
15

en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , X, el Anillo C, s y n son como se han definido anteriormente y en el que  $P_3$  es un grupo protector seleccionado entre, pero no limitado a, terc-butilo, bencilo, trifenilfosfinilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo o trifluoroacetilo.

- 20 En la etapa (3a), se pueden emplear métodos convencionales para la introducción de la parte de amina, tales como usar: tratamiento simultáneo con o tratamiento por etapas a través de la correspondiente formación de acil azida mediante el uso de cloruro de tionilo (o  $ClCO_2R^9$ ),  $NaN_3$  (o  $TMSN_3$ ) y  $R^{10}OH$  (en el que  $R^9$  y  $R^{10}$  son hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, alilo, bencilo o 4-metoxibencilo); o tratamiento simultáneo con o tratamiento por etapas a través de la correspondiente formación de acil azida con DPPA y  $R^{10}OH$  (en el que  $R^{10}$  se define como anteriormente); o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida seguido de tratamiento con equivalente de  $NH_3$
- 25 y tratamiento simultáneo con o tratamiento por etapas con LTA o reactivos de yodo hipervalente (por ejemplo PIDA, PIFA,  $PhI(OH)OTs$ ,  $PhIO$ ) y  $R^{10}OH$  (en el que  $R^{10}$  se define como anteriormente); o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida y tratamiento simultáneo con o tratamiento por etapas con  $Br_2$  y MOH (en el que M se define en el presente documento como, por ejemplo, Na, K, Ba o Ca); o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida y tratamiento con MOZ o  $NaBrO_2$  (en el que Z se define en el
- 30 presente documento como, por ejemplo, Cl o Br); o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida y tratamiento con  $Pb(OAc)_4$  y  $R^{10}OH$  (en el que  $R^{10}$  se define como anteriormente); o métodos convencionales para la conversión en el correspondiente ácido hidroxámico seguido de tratamiento con  $H_2NOH$  o  $H_2NOTMS$  y tratamiento con  $Ac_2O$ ,  $Boc_2O$ ,  $R^{11}COCl$ ,  $R^{11}SO_2Cl$ ,  $R^{11}PO_2Cl$  (en los que  $R^{11}$  se define en el presente documento como, por ejemplo, Me, Et, tBu o fenilo), cloruro de tionilo, EDCI, DCC, o 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno en presencia o ausencia de una base (por ejemplo piridina,  $Na_2CO_3$  ac., trietilamina, DIPEA) y tratamiento con  $R^{10}OH$  en presencia de una base (por ejemplo DBU, ZOH, DIPEA) (en el que  $R^{10}$  y Z se definen como anteriormente).

- 35 En la etapa (3b), se pueden aplicar métodos convencionales para la retirada de grupos protectores  $P_3$ , tales como hidrólisis básica usando NaOH, KOH, o LiOH, hidrólisis ácida usando TFA o HCl, o hidrogenación usando paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno. Este esquema sintético se puede aplicar a la síntesis de los Compuestos intermedios **I** o **J** en los que  $A^3$  es  $CH_2$ .
- 40

El Esquema 4 describe una síntesis alternativa del Compuesto intermedio **I** o **J** en el que  $A^3$  está ausente:



Esquema 4

en el que LG es un grupo saliente seleccionado entre, pero no limitado a, Cl, Br, I, OMs, OTs o OTf. En la etapa (4a), se pueden emplear métodos convencionales para homologación de Arndt-Eistert. Un ejemplo ilustrativo de esta química se perfila en "Enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids, 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., NJ (2005), ya sea directamente o de forma análoga. En la etapa (4b), se pueden emplear métodos convencionales para alquilación, tales como el uso de  $R^1$ LG en presencia de una base tal como LDA, NHMDS, LHMDS o KHMDS.

5

En la etapa (4c), se pueden emplear métodos convencionales para proteger el ácido carboxílico, tales como el uso de TMSCHN<sub>2</sub> (para éster de metilo),  $P^1$ LG/base (por ejemplo  $K_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  o  $K_3PO_4$ ), cloruro de tionilo (o cloruro de oxalilo)/ $R^{10}OH$ , DCC(o ED-CI)/DMAP/ $R^{10}OH$ , BOP/ $R^{10}OK$  (o  $R^{10}ONa$ ),  $(R^{10}O)_2CHNMe_2$ , CDI/DBU/ $R^{10}OH$  en los que  $R^{10}$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, o isobutileno/ $H_2SO_4$  (para éster de terc-butilo).

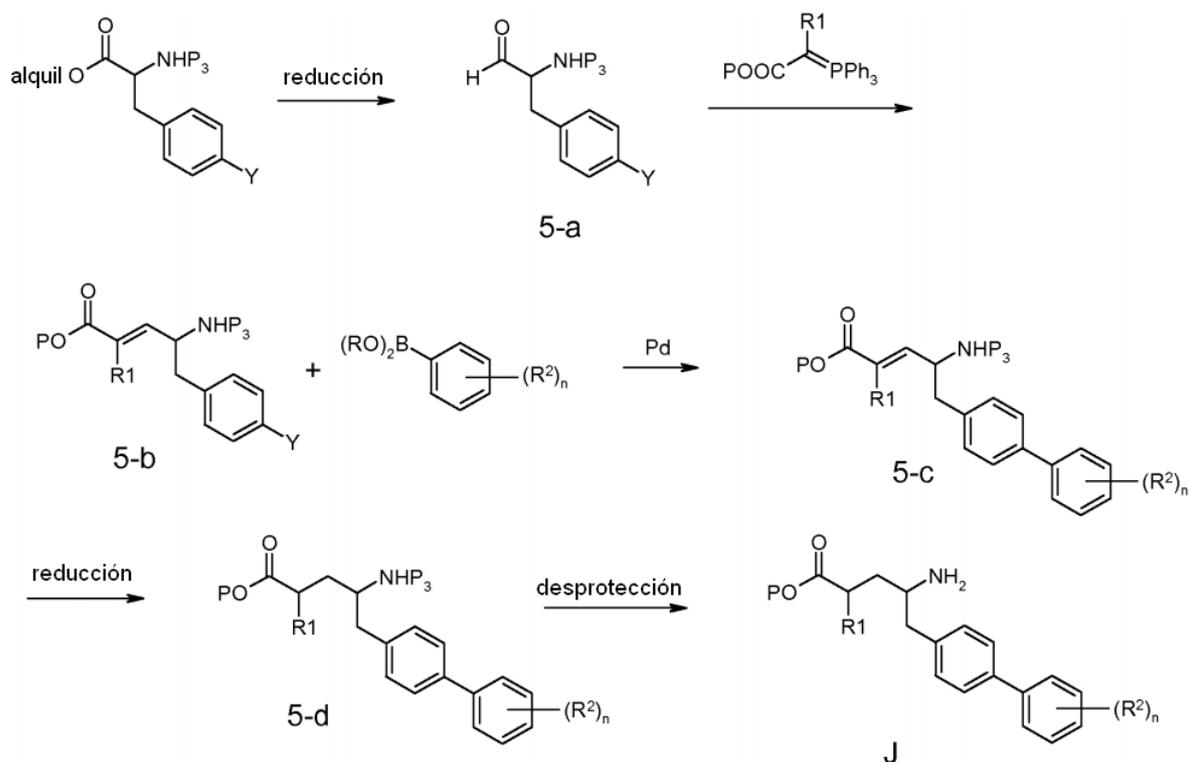
10

En la etapa (4d), se pueden aplicar métodos convencionales para la reacción de acoplamiento de Suzuki, tales como el uso de una especie de paladio (o níquel) [por ejemplo  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(dppf)$ ,  $Pd(OAc)_2$ /una fosfina (por ejemplo  $PPh_3$ ,  $dppf$ ,  $PCy_3$ ,  $P(tBu)_3$ ,  $XPhos$ ),  $Pd/C$ ,  $Pd_2(dba)_3$ /una fosfina (por ejemplo  $PPh_3$ ,  $dppf$ ,  $PCy_3$ ,  $P(tBu)_3$ ,  $XPhos$ ),  $Ni(COD)_2$ /una fosfina (o  $dppe$ ,  $dppb$ ,  $PCy_3$ ),  $Ni(dppf)Cl_2$ ], una base (por ejemplo  $KF$ ,  $CsF$ ,  $K_3PO_4$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $NaO-t-Bu$ ,  $KO-t-Bu$ ), y  $(R^2)_n-PhB(OH)_2$  [o  $(R^2)_n-PhBF_3K$ ]. En la etapa (4e), se pueden aplicar métodos convencionales para retirar grupos protectores  $P^1$ , tales como hidrólisis básica usando  $NaOH$ ,  $KOH$ , o  $LiOH$ , hidrólisis ácida usando TFA o  $HCl$ , o hidrogenación usando paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno.

15

El esquema sintético 4 se puede aplicar a la síntesis de los Compuestos intermedios I o J en los que  $A^3$  es  $CH_2$ .

20 El Esquema 5 ilustra la síntesis del compuesto intermedio J en el que  $A^3$  es  $CH_2$ , que es útil para la preparación de los compuestos de Fórmula I o II.



Esquema 5

El aldehído 5-a se prepara por reducción de un éster de aminoácido protegido con un agente reductor tal como, pero no limitado a, hidruro de diisobutil aluminio. El grupo protector  $\text{P}_3$  se puede seleccionar entre, pero no se limita a, Boc o Cbz y el grupo Y se puede seleccionar entre, pero no se limita a, halógeno o triflato. El compuesto intermedio 5-b se prepara a partir del compuesto intermedio 5-a mediante una metodología tal como, pero no limitada a, una reacción de Wittig que emplea un reactivo de fósforo apropiado tal como, pero no limitado a, un iluro de trifenil fosfonio. El compuesto intermedio de bifenilo sustituido 5-c se prepara a partir del Compuesto intermedio 5-b mediante una metodología tal como, pero no limitada a, una reacción de Suzuki que emplea reactivos tales como, pero no limitados a, ácidos aril o heteroarilborónicos o ésteres aril o heteroarilborónicos catalizada por un complejo de paladio(0) tal como, pero no limitado a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano. La olefina del Compuesto intermedio **5-c** se reduce para proporcionar el Compuesto intermedio **5-d** por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a, platino sobre carbono u óxido de platino a presión atmosférica o elevada. Alternativamente, la reducción se puede llevar a cabo usando catalizadores y ligandos quirales tales como, pero no limitados a, los que se describen en el documento de solicitud de Patente WO2008031567. El grupo protector  $\text{P}_3$  se puede retirar con un ácido seleccionado entre, pero no limitado a, TFA o HCl, o hidrogenación con un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno para generar el compuesto intermedio **J**.

Alternativamente, el compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar siguiendo las rutas sintéticas que se perfilan en Tetrahedron Letters, 2008, vol. 49, n.º 33, pág. 4977-4980 directamente o de forma análoga y convertir el ácido borónico obtenido en un bifenilo sustituido mediante los métodos perfilados en Organic Letters, 2002, vol. 4, n.º 22, pág. 3803 - 3805.

Alternativamente, el compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar siguiendo las rutas sintéticas que se perfilan en Tetrahedron: Asymmetry, 2006, vol. 17, n.º 2, pág. 205-209, ya sea directamente o de forma análoga.

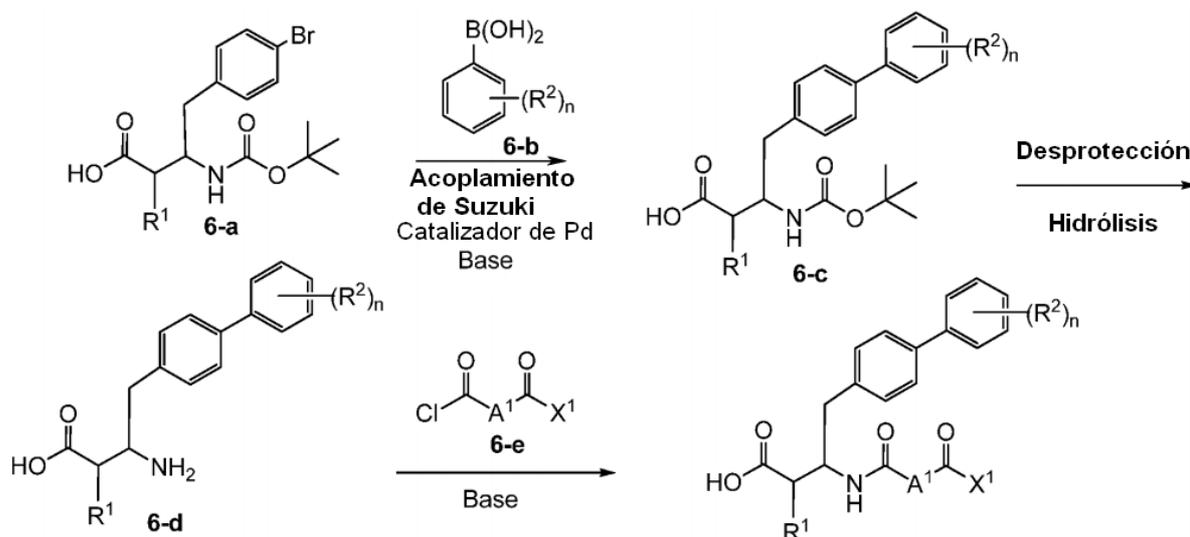
Alternativamente, el compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar mediante métodos de reacción de Mannich. Algunos ejemplos ilustrativos de esta química se perfilan en "Enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids, 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., NJ (2005), ya sea directamente o de forma análoga.

Alternativamente, el compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar mediante adición de enolato. Algunos ejemplos ilustrativos de esta química se perfilan en "Enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids, 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., NJ (2005), ya sea directamente o de forma análoga.

Alternativamente, el compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar mediante métodos de reacción de aza-Michael. Algunos ejemplos ilustrativos de esta química se perfilan en "Enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids, 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., NJ (2005), ya sea directamente o de forma análoga.

Alternativamente, el compuesto intermedio **I** o **J** se puede preparar siguiendo la ruta sintética que se perfila en Synlett, 2006, n.º 4, pág. 539-542, ya sea directamente o de forma análoga.

El Esquema 6 ilustra la síntesis de un compuesto de Fórmula III, o una sal del mismo, en la que  $B^1$  es  $NHC(O)$ ,  $X$  es  $OH$  y  $R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  en el que  $X^1$  es un  $-O$ -alquilo  $C_{1-7}$ .



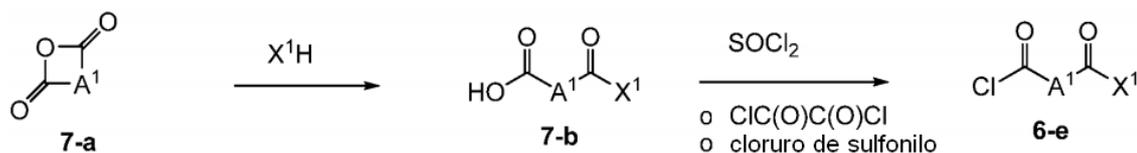
Esquema 6

Un compuesto de Fórmula **6-a** se convierte en un compuesto de Fórmula III en la que  $B^1$  es  $NHC(O)$ ,  $X$  es  $OH$  y  $R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  en el que  $X^1$  es un  $-O$ -alquilo  $C_{1-7}$  o una sal del mismo, en la que  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definen en la Fórmula III, de acuerdo con el método descrito en el Esquema 5. El compuesto de Fórmula **6-a** experimenta una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico **6-b**, o un éster del mismo, en presencia de un catalizador y una base para generar un compuesto de Fórmula **6-c** o una sal del mismo. La reacción de acoplamiento de Suzuki se conoce bien en la técnica y se lleva a cabo usando procedimientos convencionales. Algunos ejemplos de la reacción de acoplamiento de Suzuki se describen en la sección de ejemplificación de la descripción. Algunos ejemplos de catalizadores de paladio que se pueden usar para el acoplamiento son  $PdCl_2(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , u otros catalizadores que se describen en la etapa (4d) del esquema 4. Algunos ejemplos de una base que se puede usar para el acoplamiento son  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$  u otra base descrita en la etapa (4d) del Esquema 4. La reacción de acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo en un disolvente. Algunos ejemplos de un disolvente son DME, DMF,  $CH_2Cl_2$ , etanol, metanol, dioxano, agua o tolueno, o una mezcla de los mismos. Un ejemplo de condiciones de Suzuki es  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  y  $Na_2CO_3$ . En una realización el disolvente es agua o THF o una mezcla de los mismos.

El Compuesto **6-c** o una sal del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definen en la Fórmula III, se hidroliza a continuación para generar la amina **6-d** o una sal de la misma. La hidrólisis se puede llevar a cabo en condiciones ácidas. Un ejemplo de condiciones de hidrólisis es la hidrólisis con HCl que generará la sal de clorhidrato del compuesto **6-d**. La hidrólisis con HCl se puede llevar a cabo en un disolvente. Un ejemplo de disolvente es dioxano, agua o THF o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, la hidrólisis con HCl se puede llevar a cabo usando una solución acuosa de HCl en THF.

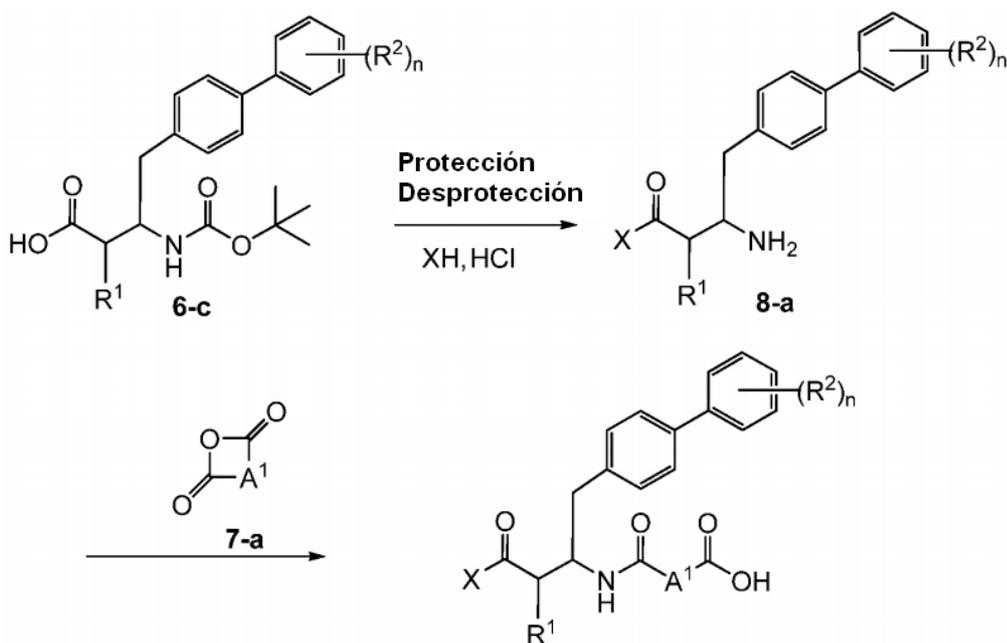
La amina **6-d**, o una sal de la misma, se convierte a continuación en un compuesto de Fórmula III en la que  $B^1$  es  $NHC(O)$ ,  $X$  es  $OH$  y  $R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  en el que  $X^1$  es  $-O$ -alquilo  $C_{1-7}$  o una sal del mismo, en la que  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definen en la Fórmula I o III, por reacción con un cloruro de acilo de Fórmula **6-e**, en presencia o ausencia de una base. Algunos ejemplos de la base son NaOH,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , KOH, LiOH u otra base descrita anteriormente para la reacción de un Compuesto intermedio **I** o **J** con un haluro de ácido. La formación de amida se puede llevar a cabo en un disolvente. Algunos ejemplos del disolvente son agua, acetonitrilo, THF o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una sal de HCl del compuesto **6-d** con un cloruro de acilo de Fórmula **6-e** en presencia de NaOH y  $Na_2CO_3$ . Un ejemplo de disolvente es una mezcla de acetonitrilo y agua.

El Compuesto de Fórmula **6-e** se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula **7-a**, de acuerdo con el método que se describe en el Esquema 7.



- 5 El Compuesto de Fórmula **7-a** se hace reaccionar con  $X^1H$  en el que  $X^1$  es -O-alquilo  $C_{1-7}$  para generar el ácido **7-b** o una sal del mismo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente. Algunos ejemplos del disolvente son tolueno, benceno o una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es tolueno. Algunos ejemplos de un reactivo  $X^1H$  son metanol, etanol, propanol o butanol. El compuesto de Fórmula **7-b** se convierte a continuación en un cloruro de acilo **6-e** por reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo.

- 10 Un compuesto de Fórmula III, o una sal del mismo, en la que  $B^1$  es  $NHC(O)$ ,  $s$  es 0,  $X$  es -O-alquilo  $C_{1-7}$ , y  $R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  en la que  $X^1$  es un -OH y en la que  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definen en la Fórmula III, se puede sintetizar como se perfila en el Esquema 8:

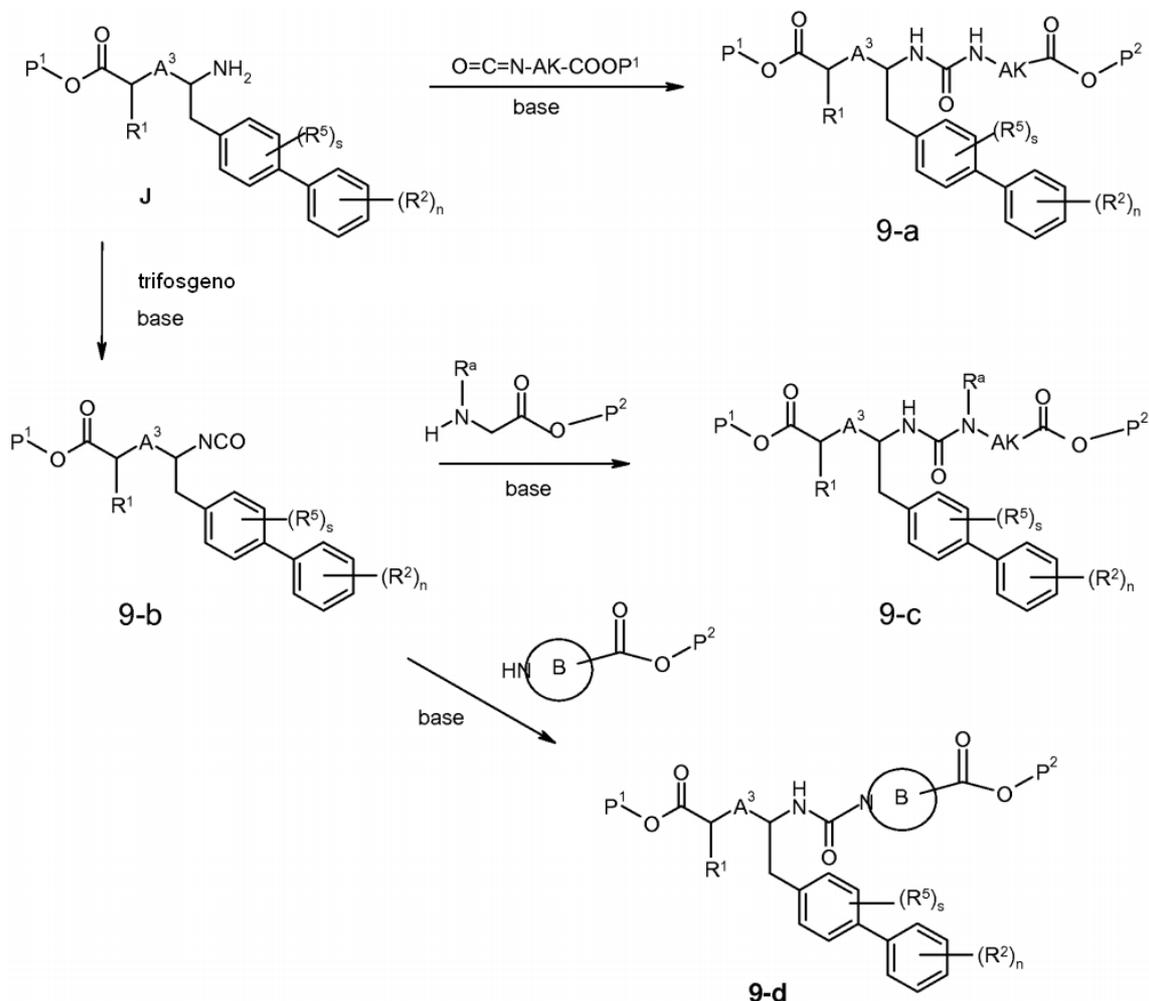


- 15 El compuesto de Fórmula **6-c**, o una sal del mismo, en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definen en la Fórmula III, se convierte en un compuesto de Fórmula **8-a**, o una sal del mismo; en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definen en la Fórmula III, y  $X$  es -O-alquilo  $C_{1-7}$ ; por reacción con  $XH$  en condiciones ácidas. Algunos ejemplos de  $XH$  son metanol, etanol, propanol o butanol.

El compuesto de Fórmula **6-c**, o una sal del mismo, se prepara como se describe en el Esquema 6.

- 20 El compuesto **8-a** se convierte a continuación en un compuesto de Fórmula III, o una sal del mismo, en la que  $B^1$  es  $NHC(O)$ ,  $X$  es -O- alquilo  $C_{1-7}$ , y  $R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  en la que  $X^1$  es un -OH, por reacción con el reactivo de anhídrido **7-a**. Opcionalmente, se puede usar una base en la última etapa del Esquema 8. Un ejemplo de una base es  $NaOH$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $KOH$ ,  $LiOH$  u otra base descrita anteriormente para la reacción de un Compuesto intermedio **H** o **I** con un anhídrido mixto. En un ejemplo particular, la reacción del compuesto de Fórmula **8-a** con un anhídrido de Fórmula **7-a** se lleva a cabo en presencia de acetato de isopropilo. Los compuestos de la invención de los Ejemplos 1-1, 1-2, 1-4, 1-5, 1-6, 1-10, 1-14 y similares se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 6, 7 y 8.

El Esquema 9 ilustra la síntesis de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II o III en las que  $R^3$  es  $A^1-C(O)X^1$  y  $A^1$  es un alqueno  $C_{1-4}$  lineal en el que un carbono está reemplazado con un átomo de nitrógeno o  $A^1$  es un heterociclilo o heteroarilo.

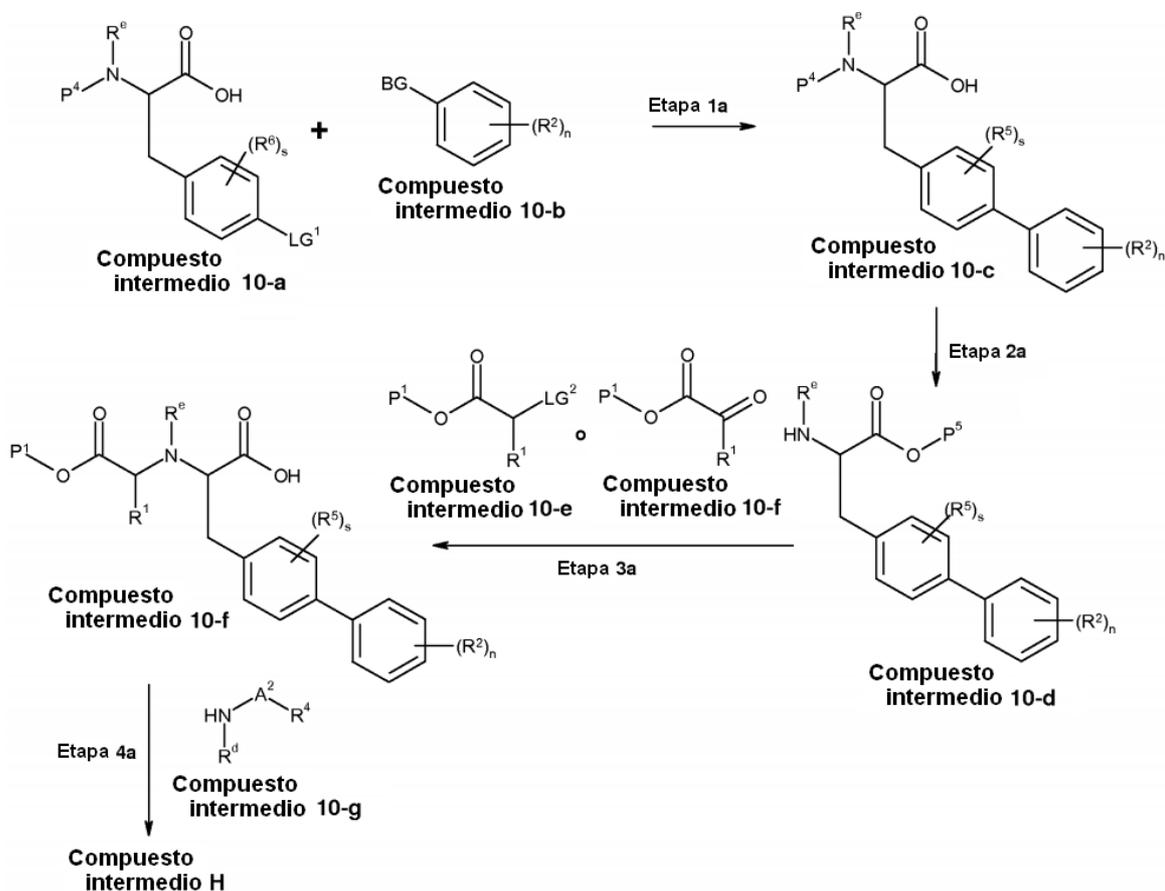


Esquema 9

- 5 Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II o III en las que  $R^3$  es  $A^1-C(O)X^1$  y  $A^1$  es un alqueno  $C_{1-4}$  lineal en el que un carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno, representados por los compuestos **9-a**, se preparan a partir del compuesto intermedio **J** por reacción con un isocianato de alquilo, en el que  $P^2$  es alquilo o bencilo y AK es un alquilo, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, piridina, trietilamina y diisopropiletilamina. Alternativamente, el compuesto intermedio **J** se convierte en el isocianato **9-b** con reactivos tales como, pero no limitados a, trifosgeno en presencia de una base tal como, pero no limitada a  $NaHCO_3$ . Se preparan análogos sustituidos, representados por los compuestos **9-c**, haciendo reaccionar el compuesto **9-b** con un aminoácido protegido adecuado en presencia de una base tal como, pero no limitada a  $NaHCO_3$ . De forma similar, los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II o III en las que  $A^1$  es un heterociclilo o un heteroarilo que contiene un átomo de nitrógeno que está unido a un enlace amida  $C(O)NH$ , y representados por los compuestos **9-d**, se preparan a partir de la reacción del compuesto **9-b** con aminoácidos cíclicos protegidos en los que B es heterociclilo o heteroarilo y el grupo carboxilato puede estar unido en cualquier posición no ocupada por un heteroátomo. Los compuestos **9-a** a **9-d** se convierten en sus correspondientes ácidos carboxílicos ( $P^1, P^2 = H$ ) mediante métodos hidrolíticos convencionales usando una base tal como, pero no limitada a,  $NaOH$  o  $LiOH$ . Las reacciones de hidrólisis se llevan a cabo a temperatura ambiente o elevada. Cuando  $P^1$  o  $P^2$  es bencilo, el método preferente de desprotección es hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono a presión atmosférica o elevada.

El esquema 10 ilustra la síntesis del compuesto intermedio **H** en el que  $A^3$  es  $NR^e$ . El compuesto intermedio **H** se puede

preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el Esquema 1 en el que  $A^1$ ,  $P^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $s$  y  $n$  son como se han definido previamente.



Esquema 10

5 En la etapa 1 a, el compuesto intermedio **10-c** se puede preparar por acoplamiento cruzado de un compuesto intermedio **10-a** en el que  $P^3$  es un grupo protector apropiado seleccionado entre, pero no limitado a, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluorenilmetiloxicarbonilo, bencilo, o metoxibencilo y en el que  $LG^1$  es un grupo saliente seleccionado entre, pero no limitado a, halo (por ejemplo bromo, cloro, o yodo) o trifluorometanosulfoniloxi con un compuesto intermedio **10-b** en el que  $R^2$  y  $n$  son como se han descrito previamente y en el que  $BG$  es un grupo apropiado seleccionado entre, pero no limitado a, ácido borónico, trifluoroborato o éster borónico. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo el acoplamiento de Suzuki-Miyaura del compuesto intermedio **10-a** con el compuesto intermedio **10-b** usando una especie de paladio tal como, pero no limitada a,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(dppf)$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , o  $Pd(OAc)_2$  con un ligando de fosfina tal como  $PPh_3$ ,  $dppf$ ,  $PCy_3$ , o  $P(t-Bu)_3$  y una base tal como, pero no limitada a,  $Na_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ ,  $KF$ ,  $CsF$ ,  $NaO-t-Bu$ , o  $KO-t-Bu$ .

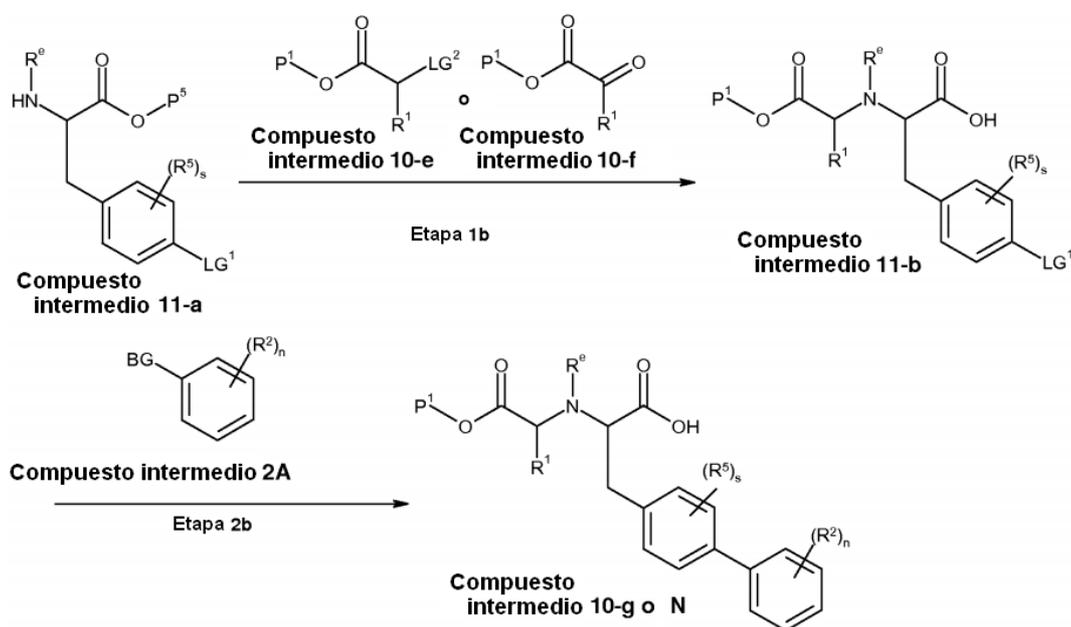
15 En la etapa 2a, el compuesto intermedio **10-d** se puede preparar mediante la protección apropiada de un compuesto intermedio **10-c** en el que  $P^5$  es un grupo de protección tal como, pero no limitado a, *t*-butilo, metilo, bencilo, fluorenilmetilo, alilo o metoxibencilo; seguido de una desprotección apropiada del grupo  $P^4$ . Por ejemplo, en el caso en el que  $P^4$  es *t*-butoxicarbonilo, la desprotección se puede llevar a cabo usando  $HCl$  en un disolvente apropiado tal como *t*-butilmetil éter, THF, dioxano y/o acetato de isopropilo.

20 En la etapa 3a, el compuesto intermedio **10-g** se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio **10-d** en el que  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $s$ ,  $m$ , y  $P^5$  son como se han definido previamente con un compuesto intermedio **10-e** en el que  $R^1$  y  $P^1$  son como se han definido previamente y en el que  $LG^2$  es un grupo saliente seleccionado entre, pero no limitado a, trifluorometanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, yodo, bromo, y cloro, seguido de desprotección de  $P^5$  usando un método apropiado. Por ejemplo, cuando  $P^5$  es alilo, la desprotección se puede llevar a cabo usando una cantidad catalítica de  $Pd0$  (por ejemplo  $Pd(PPh_3)_4$ ) en un disolvente apropiado. Alternativamente, los compuestos intermedios **10-g** se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio **10-d** con un compuesto intermedio **10-f** en el que  $R^1$  y  $P^1$  son como se han definido anteriormente, seguido de desprotección de  $P^5$  usando un

método apropiado. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo alquilación del compuesto intermedio **10-d** con el compuesto intermedio **10-e** usando una base tal como, pero no limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina), piridina, o  $K_2CO_3$ ; o condiciones de aminación reductora del compuesto intermedio **10-d** con el compuesto intermedio **10-f**, en condiciones tales como hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo reductor (por ejemplo  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , o  $NaBH_3CN$ ) en presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o  $Ti(i-PrO)_4$ .

En la etapa 4a, el compuesto intermedio **H** se puede preparar por acoplamiento de un compuesto intermedio **10-g** en el que  $P^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^6$ ,  $s$  y  $n$  son como se han descrito previamente con un compuesto intermedio **10-h** en el que  $A^2$ ,  $R^4$ , y  $R^d$  son como se han descrito previamente. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos que incluyen, pero no se limitan a, conversión del compuesto intermedio **10-g** en una oxazolidin-2,5-diona correspondiente, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimido, conversión del compuesto intermedio **10-g** en un haluro de ácido correspondiente, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión del compuesto intermedio **10-g** en un anhídrido mixto correspondiente usando reactivos tales como  $ClC(O)O$ -isobutilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzóilo o trómero cíclico de anhídrido de ácido propil fosfónico (T3P), seguido de reacción de la oxazolidin-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el compuesto intermedio **10-h** en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) o  $K_2CO_3$ . Alternativamente, el compuesto intermedio **10-g** se puede acoplar con el compuesto intermedio **10-h** usando reactivos de condensación de péptidos que incluyen, pero no se limitan a, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina.

El Esquema 11 ilustra la síntesis del Compuesto intermedio **N** en el que  $A^3$  es  $NR^e$ . El compuesto intermedio **N** o **10-g** también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 11 en el que  $BG$ ,  $LG^1$ ,  $LG^2$ ,  $P^1$ ,  $P^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^e$ ,  $s$  y  $n$  son como se han definido previamente.



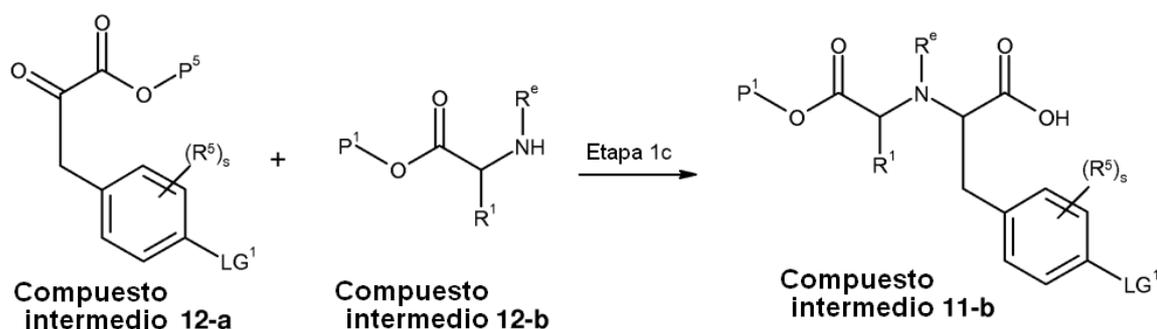
Esquema 11

En la etapa 1b, el compuesto intermedio **11-b** se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio **11-a** donde en  $LG^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $s$  y  $P^5$  son como se han descrito previamente con un compuesto intermedio **10-e** en el que  $R^1$ ,  $P^1$ , y  $LG^2$  son como se han descrito previamente, seguido de una desprotección apropiada del grupo protector  $P^5$ . Alternativamente, los compuestos intermedios **11-b** se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio **11-a** con un compuesto intermedio **11-f** en el que  $P^1$  y  $R^1$  son como se han descrito previamente, seguido de una desprotección apropiada del grupo protector  $P^5$ . Se pueden aplicar métodos de reacción conocidos que incluyen alquilación del compuesto intermedio **11-a** con el compuesto intermedio **11-e** usando una base tal como, pero no

limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina), piridina, o  $K_2CO_3$ , o condiciones de aminación reductora del compuesto intermedio **11-a** con el compuesto intermedio **11-e**, en condiciones tales como hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo reductor (por ejemplo  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , o  $NaBH_3CN$ ) en presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o  $Ti(i-PrO)_4$ .

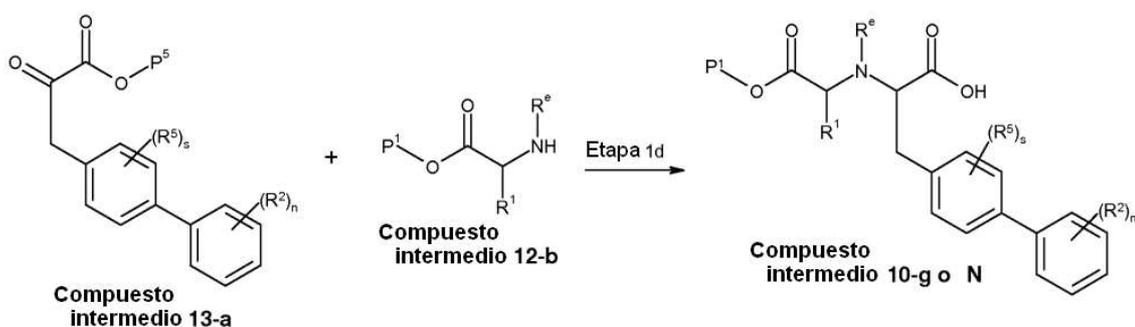
En la etapa 2b, el compuesto intermedio **10-g** o **N** se puede preparar por acoplamiento cruzado de un compuesto intermedio **11-b** en el que  $LG^1$ ,  $P^1$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^1$  y  $s$  con un compuesto intermedio **10-b** en el que  $BG$ ,  $n$ , y  $R^2$  son como se han descrito previamente. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo acoplamiento de Suzuki-Miyaura del compuesto intermedio **11-b** con el compuesto intermedio **10-b** usando una especie de paladio tal como, pero no limitada a,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(dppf)$ , o  $Pd(OAc)_2$  con un ligando de fosfina tal como  $PPh_3$ ,  $dppf$ ,  $PCy_3$ , o  $P(t-Bu)_3$  y una base tal como, pero no limitada a,  $Na_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ ,  $KF$ ,  $CsF$ ,  $NaO-t-Bu$ , o  $KO-t-Bu$ .

Los compuestos intermedios **11-b** también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento general descrito en el Esquema 12 en el que  $LG^1$ ,  $P^1$ ,  $P^5$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^1$  y  $s$  son como se han descrito previamente.



En la etapa 1c, el compuesto intermedio **11-b** se puede preparar por aminación reductora del compuesto intermedio **12-a** en el que  $LG^1$ ,  $R^5$ ,  $s$  y  $P^5$  son como se han descrito previamente con el compuesto intermedio **12-b** en el que  $P^1$ ,  $R^8$  y  $R^1$  son como se han descrito previamente. Se pueden aplicar métodos conocidos de aminación reductora incluyendo unas condiciones tales como, pero no limitadas a, hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a,  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , o  $NaBH_3CN$  en presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o  $Ti(i-PrO)_4$ . El compuesto intermedio **12-a** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento informado. El ejemplo ilustrativo de esta química se perfila en el documento de Patente WO 2006015885.

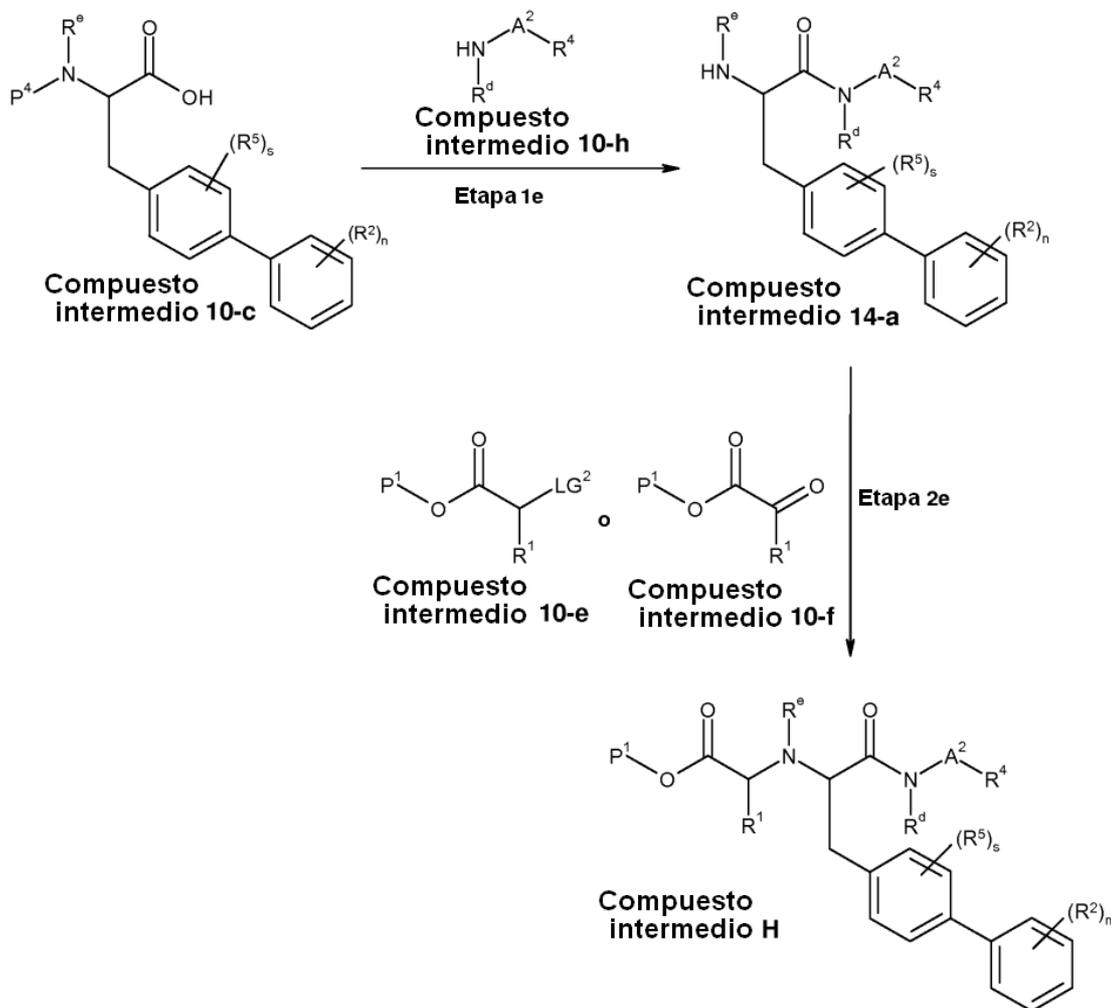
El compuesto intermedio **10-g** o **N** en el que  $A^3$  es  $NR^e$  también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el Esquema 13 en el que  $m$ ,  $P^1$ ,  $P^5$ ,  $R^1$ ,  $R^e$ ,  $R^5$  y  $R^2$  son como se han descrito previamente.



En la etapa 1 d, el compuesto intermedio **10-g** se puede preparar por aminación reductora del compuesto intermedio **13-a** en el que  $n$ ,  $P^5$ ,  $R^5$ ,  $R^e$ ,  $s$  y  $R^2$  son como se han descrito previamente con el compuesto intermedio **12-b** en el que

$P^1$ ,  $R^e$  y  $R^1$  son como se han descrito previamente. Se pueden aplicar métodos conocidos de aminación reductora incluyendo unas condiciones tales como, pero no limitadas a, hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a,  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , o  $NaBH_3CN$  en presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o  $Ti(i-PrO)_4$ . Los compuestos intermedios **12-b** se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento informado. El ejemplo ilustrativo de esta química se perfila en el documento de Patente WO 2006015885.

El compuesto intermedio **H** en el que  $A^3$  es  $NR^e$ , también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 14 en el que  $A^2$ ,  $LG^2$ ,  $P^1$ ,  $P^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^e$ ,  $R^d$ ,  $s$  y  $n$  son como se han descrito previamente.



Esquema 14

10

15

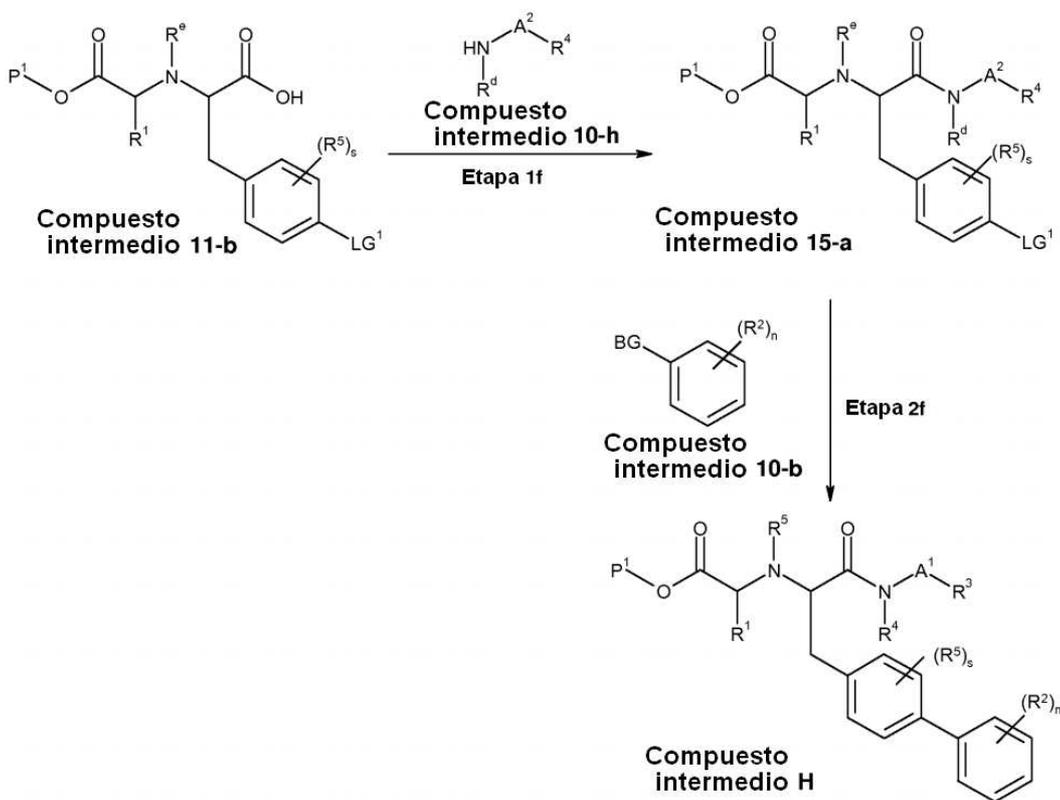
20

En la etapa 1e, el compuesto intermedio **14-a** se puede preparar por acoplamiento de un compuesto intermedio **10-c** con un compuesto intermedio **10-h**. Se pueden aplicar métodos conocidos de acoplamiento que incluyen, pero no se limitan a, conversión del compuesto intermedio **10-c** en una oxazolidin-2,5-diona correspondiente, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroforniato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, conversión del compuesto intermedio **10-c** en un haluro de ácido correspondiente, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión del compuesto intermedio **10-c** en un anhídrido mixto correspondiente usando reactivos tales como  $ClC(O)O$ -isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, seguido de reacción de la oxazolidin-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el compuesto intermedio **10-h** en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) o  $K_2CO_3$  y una desprotección apropiada del grupo protector  $P^2$ . Alternativamente, el compuesto intermedio **10-c** se puede acoplar con el compuesto intermedio **10-h** usando reactivos de condensación de péptidos que incluyen, pero no se limitan a, dicianhexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), hexafluorofosfato de

benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina seguido de una desprotección apropiada del grupo protector P<sup>4</sup>.

- 5 En la etapa 2e, el compuesto intermedio H se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio 14-a con un compuesto intermedio 10-e en el que LG<sup>2</sup> es como se ha descrito previamente. Alternativamente, los compuestos intermedios A se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio 14-a con un compuesto intermedio 10-f. Se pueden aplicar métodos de reacción conocidos incluyendo alquilación del compuesto intermedio 14-a con el compuesto intermedio 10-e usando una base tal como, pero no limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina), piridina, o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o aminación reductora del compuesto intermedio 14-a con el compuesto intermedio 10-f en unas condiciones tales como, pero no limitadas a, hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a, NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, o NaBH<sub>3</sub>CN en presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub>.

- 15 Los compuestos intermedios H en los que A<sup>3</sup> es NR<sup>8</sup> también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 15 en el que A<sup>2</sup>, BG, LG<sup>1</sup>, P<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>d</sup>, s y n son como se han descrito previamente.



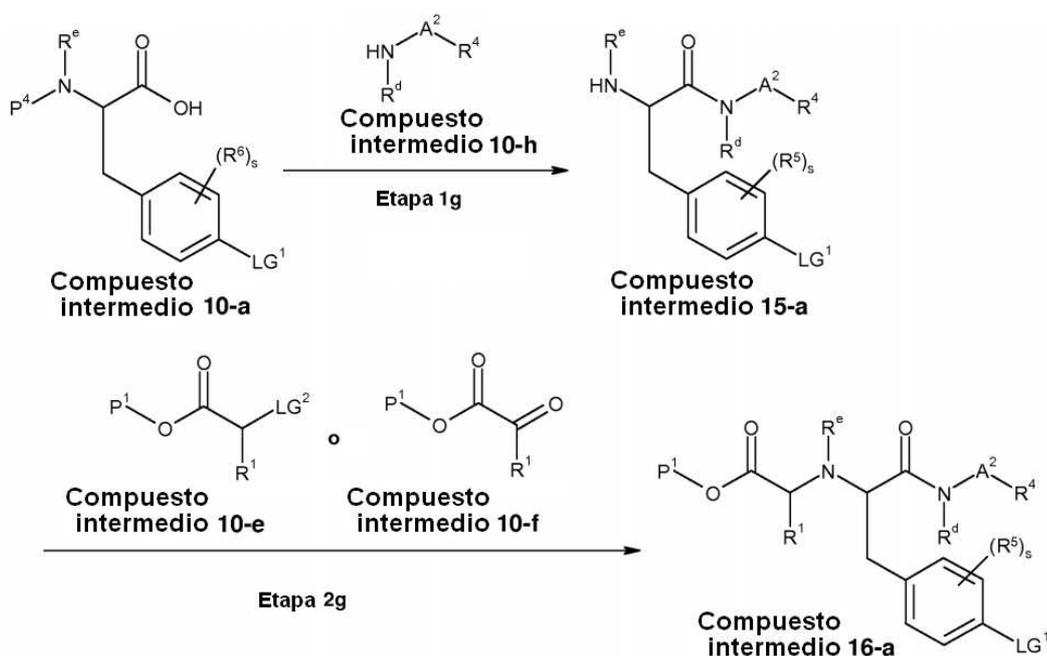
Esquema 15

- En la etapa 1f, un compuesto intermedio 15-a se puede preparar por acoplamiento del compuesto intermedio 11-b en el que LG<sup>1</sup>, P<sup>1</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>5</sup>, s y R<sup>1</sup> son como se han descrito previamente con un compuesto intermedio 10-h. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos que incluyen, pero no se limitan a, conversión del compuesto intermedio 11-b en una oxazolidin-2,5-diona correspondiente, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, conversión del compuesto intermedio 11-b en un haluro de ácido correspondiente, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión del compuesto intermedio 11-b en un anhídrido mixto correspondiente usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo, seguido de reacción de la oxazolidin-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el compuesto intermedio 10-h en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina) o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Alternativamente, el compuesto intermedio 11-b se puede acoplar con el compuesto intermedio 10-h usando reactivos de condensación de péptidos que incluyen, pero no se limitan a, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), hexafluorofosfato de

benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina.

- 5 En la etapa 2f, el compuesto intermedio **H** se puede preparar por acoplamiento cruzado de un compuesto intermedio **15-a** en el que  $A^2$ ,  $LG^1$ ,  $P^1$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^2$ ,  $R^d$ ,  $n$ ,  $s$  y  $R^e$  son como se han descrito previamente con un compuesto intermedio **10-b** en el que  $R^2$ ,  $m$ , y  $BG$  son como se han descrito previamente. Se pueden aplicar métodos conocidos de acoplamiento que incluyen acoplamiento de Suzuki-Miyaura del compuesto intermedio **15-a** con el compuesto intermedio **10-b** usando una especie de paladio tal como, pero no limitada a,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(dppf)$ , o  $Pd(OAc)_2$  con un ligando de fosfina tal como  $PPh_3$ ,  $dppf$ ,  $PCy_3$ , o  $P(t-Bu)_3$  y una base tal como, pero no limitada a,  $Na_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ ,  $KF$ ,  $CsF$ ,  $NaO-t-Bu$ , o  $KO-t-Bu$ .

Los compuestos intermedios **15-a** también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos que se describen en el Esquema 16 en el que  $A^2$ ,  $LG^1$ ,  $LG^2$ ,  $P^1$ ,  $P^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^e$ ,  $R^d$ ,  $s$  y  $n$  son como se han descrito previamente.



Esquema 16

- 15 En la etapa 1 g, un compuesto intermedio **16-a** se puede preparar por acoplamiento del compuesto intermedio 10A en el que  $P^4$ ,  $R^5$ ,  $R^e$ ,  $s$  y  $LG^1$  son como se han descrito previamente con un compuesto intermedio **10-h** en el que  $A^2$ ,  $R^4$ , y  $R^d$  son como se han descrito previamente seguido de una desprotección apropiada del grupo protector  $P^4$ . Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos que incluyen, pero no se limitan a, conversión del compuesto intermedio **10-a** en la correspondiente oxazolidin-2,5-diona, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, conversión del compuesto intermedio **10-a** en el correspondiente haluro de ácido, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión del compuesto intermedio **10-a** en el correspondiente anhídrido mixto usando reactivos tales como  $ClC(O)O$ -isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, seguido de reacción de la oxazolidin-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el compuesto intermedio **10-h** en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) o  $K_2CO_3$ . Alternativamente, el compuesto intermedio **10-a** se puede acoplar con el compuesto intermedio **10-h** usando reactivos de condensación de péptidos que incluyen, pero no se limitan a, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina.

- En la etapa 2g, el compuesto intermedio **16-a** se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio **15-a** en el que  $A^2$ ,  $LG^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $s$  y  $R^d$  son como se han definido previamente con un compuesto intermedio **10-e** en el que  $R^1$ ,  $P^1$ , y  $LG^2$  son como se han definido previamente. Alternativamente, los compuestos intermedios **14A** se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio **16-a** en el que  $A^2$ ,  $LG^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^e$ ,  $s$  y  $R^d$  son como se

han definido previamente con un compuesto intermedio **10-f** en el que R<sup>1</sup> y P<sup>1</sup> son como se han descrito previamente. Se pueden aplicar métodos conocidos de reacción incluyendo alquilación del compuesto intermedio **16-a** con el compuesto intermedio **10-e** usando una base tal como, pero no limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropil-etilamina), piridina, o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o aminación reductora del compuesto intermedio **16-a** con el compuesto intermedio **10-f** en unas condiciones tales como, pero no limitadas a, hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a, NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, o NaBH<sub>3</sub>CN en presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub>.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que un producto de compuesto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo se usa como material de partida y se llevan a cabo las etapas remanentes, o en la que los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o antípodas ópticamente puras

Los compuestos de la invención y los compuestos intermedios también se pueden interconvertir entre sí de acuerdo con métodos generales conocidos por los expertos en la materia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención, mejora o tratamiento de nefropatía inducida por medio de contraste. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden componer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes de tamponamiento convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes y tampones, etc.

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

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

Los comprimidos se pueden revestir con una película o con un revestimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación o disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin revestir o revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar ese modo una acción sostenida durante un período prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan de forma ventajosa a partir de suspensiones o emulsiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulgentes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias

terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75 %, o contienen aproximadamente un 1-50 %, del ingrediente activo.

5 Algunas composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Algunos vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

15 Algunas composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones para pulverización, por ejemplo, para suministro mediante aerosol o similar. Tales sistemas de suministro tópico serán apropiados, en particular, para aplicación dérmica. De ese modo, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

20 Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, en forma de una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, dado que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

25 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de bajo vapor de agua o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de un modo tal que se mantenga su naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Algunos ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, películas de aluminio selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosificación unitarios (por ejemplo, viales), envases de blíster, y envases de tiras.

35 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad con la que se descompone el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, tampones de sales, etc.

40 Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a 11-S, III, III-A a 11-T, IV-C y IV-D, para su uso en el método de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicamente valiosas, por ejemplo propiedades de modulación de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, por ejemplo como se indica en los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se proporcionan en las siguientes secciones y por lo tanto están indicados para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste.

45 Las infusiones de péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos humanos han estado disponibles en Japón para su uso en insuficiencia cardiaca descompensada aguda desde 1997. Morikawa *et al.* mostraron recientemente que una infusión de 48 horas de ANP era capaz de disminuir la incidencia de CIN en una población con riesgo de experimentar cateterización cardiaca en más de un 70 % (Journal of the American College of Cardiology, Vol. 53, n.º 12, 2009, 1040-1046). El razonamiento clínico general de este estudio también se basó en una diversidad de otros estudios en la bibliografía quirúrgica que muestran que las infusiones de ANP pueden disminuir la insuficiencia renal en los parámetros postoperatorios. Se ha mostrado que los ANP son eficaces en un modelo de perro de nefropatía por medio de contraste y pueden funcionar tanto como un modulador del flujo medular renal, como un potenciador de la filtración glomerular. En el primer caso, un aumento en la perfusión medular renal contrarresta la vasoconstricción que se sabe que se produce como resultado de un colorante de contraste intravenoso en circulación. En el segundo caso, el aumento en la filtración glomerular aumenta el caudal a través de los túbulos renales, disminuye el tiempo de tránsito del colorante de contraste, y de ese modo disminuye la exposición del epitelio tubular renal al colorante altamente tóxico. Además, se ha mostrado que los ANP mejoran los perfiles antiproliferativos y antifibróticos en células mesangiales e intersticiales renales, y también pueden proporcionar beneficios protectores renales a largo plazo. Se ha propuesto que los inhibidores de NEP, en virtud del aumento de los ANP, particularmente en el riñón, tienen beneficios similares a los propios ANP.

Los péptidos natriuréticos auriculares endógenos (también denominados factor natriurético auricular; ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vasorelajadoras en los mamíferos. El péptido ANF natural se inactiva metabólicamente, en particular mediante una enzima de degradación que se ha reconocido que corresponde a la enzima endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11, también responsable, por ejemplo, de la inactivación metabólica de encefalinas.

La endopeptidasa neutra (EC 3,4.24,11; encefalinasa; atriopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene cinco que escinde una diversidad de sustratos peptídicos en el extremo amino de restos hidrófobos [véase *Pharmacol Rev*, vol. 45, p. 87 (1993)]. Los sustratos de esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético auricular (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina 1 y sustancia P. ANP es un potente vasorelajador y agente natriurético [véase *J Hypertens*, vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales da como resultado aumento reproducible y marcado de natriuresis y diuresis, incluyendo aumento en la excreción fraccionada de sodio, caudal urinario y velocidad de filtración glomerular [véase *J Clin Pharmacol*, vol. 27, p. 927 (1987)]. Sin embargo, ANP tiene una semivida corta en circulación, y se ha mostrado que, en membranas de la corteza renal, NEP es la enzima principal responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, vol. 9, p. 173 (1988)]. De ese modo, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) aumentarían los niveles renales de ANP en particular y de ese modo serían útiles para el tratamiento, la mejora y/o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste.

Estudio clínico para demostrar la eficacia de la inhibición de NEP en nefropatía inducida por medio de contraste. La nefropatía inducida por medio de contraste se define habitualmente por un aumento del nivel basal de creatinina de  $\geq 0,5$  mg/dl y/o un 25 % sobre el nivel basal después de exposición a contraste intravenoso yodado. Asociado a este aumento de la creatinina se produce una disminución de la velocidad de filtración glomerular (GFR). GFR se estima, de la forma más habitual, usando ecuaciones que utilizan creatinina en suero, es decir, midiendo el aclaramiento de creatinina. Por ejemplo, las siguientes ecuaciones se usan para medir GFR:

$$\text{Cockcroft-Gault} = (140 - \text{edad}) \times \text{Masa} \times (0,85 \text{ si es hembra}) / 72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}$$

$$\text{MDRD (dieta modificada y enfermedad renal)} = 186 \times \text{creatinina en suero}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (1,21 \text{ si es raza negra}) \times (0,742 \text{ si es hembra})$$

Se medirá GFR durante el estudio clínico de prueba de concepto que se lleva a cabo en pacientes con insuficiencia renal crónica que se prevé que experimenten cateterización cardiaca. Los valores de GFR permiten medir la eficacia de los inhibidores de NEP en el tratamiento de nefropatía inducida por medio de contraste. Dado que la GFR estimada tiene en cuenta la creatinina en suero como uno de sus parámetros, proporciona una excelente aproximación de la tasa de nefropatía inducida por medio de contraste. Se va a observar el aumento de GFR cuando el paciente se trata con éxito con un inhibidor de NEP.

Se ha mostrado que una infusión de ANP humano con una velocidad de  $0,042 \mu\text{g/kg/min}$  reduce la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en un 70 % en un estudio de pacientes con insuficiencia renal crónica que experimentan cateterización cardiaca (Morikawa *et al.* *Journal of American College of Cardiology*, vol. 53, n.º 12, 2009, 1040-1046). En este estudio no se midió ningún biomarcador de la actividad de ANP.

Se diseña un estudio de biomarcador e implica la infusión de ANP humano a sujetos con insuficiencia renal crónica. La dosis de ANP humano usada es idéntica a la que se usó en el estudio de Morikawa que mostró eficacia en la reducción de la tasa de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes de cateterización cardiaca. El estudio farmacocinético y de biomarcador de la infusión de ANP se diseña para determinar el nivel de aumento en GMPc urinario como marcador para los efectos de ANP en el riñón. En particular, el nivel de GMPc urinario ha de servir como diana para conseguirse por inhibición de NEP en los estudios primero en seres humanos. Basándose en el estudio de biomarcador, se selecciona a continuación una dosis del inhibidor de NEP con el fin de alcanzar el nivel de GMPc urinario que se había determinado previamente en el estudio de infusión de ANP humano.

#### 45 Evaluación de la función renal en ratas

##### Antecedentes

Los efectos de los compuestos de la invención (en el intervalo de dosis eficaz de 0,1-100 mg/kg p.o.) en GFR se evaluaron en ratas Sprague-Dawley canuladas, macho, adultas (~9 meses de edad), con el método de aclaramiento de FITC-inulina. A cada una de cuatro a 6 ratas se le administró un inhibidor de NEP de acuerdo con la invención (en el intervalo de dosis eficaz de 0,1-100 mg/kg p.o.) o su vehículo (1 ml/kg de un 0,5 % de metilcelulosa (MC) + 0,1 % de Tween 80). Treinta minutos después de la administración del compuesto o vehículo, se inyectó un bolo de FITC-inulina (10 mg/kg) i.v. Las muestras de sangre se recogieron durante 120 min a partir de ese momento para determinar GFR (= D/AUC, en la que D es la dosis inyectada de FITC-inulina y AUC es el área bajo la relación de concentraciones en plasma de FITC-inulina/tiempo de 0 al infinito).

#### 55 Métodos

##### Preparación de FITC-Inulina

Una solución de reserva de isotiocianato de fluoresceína (FITC)-inulina se preparó pesando el polvo de FITC-inulina, añadiéndolo a solución salina (50 mg/ml), y calentándolo en agua hirviendo hasta su disolución. La solución se filtró y se dializó durante una noche para retirar el FITC no unido. Al día siguiente, el dialisato se filtró de nuevo para esterilizarlo.

5 Preparación del animal

Aproximadamente 1-2 semanas antes del estudio, se implantaron catéteres arterial femoral y venoso en las ratas con anestesia de isoflurano. Los catéteres se exteriorizaron a través de un sistema de sujeción de resorte/giratorio y las ratas instrumentadas se alojaron en jaulas especializadas.

Procedimientos *in vivo*

10 En el día del experimento, a las ratas se les administró un inhibidor de NEP o su vehículo por sonda oral. Treinta minutos más tarde, se administró FITC-inulina (10 mg/kg i.v. en bolo) a través del catéter venoso. Las muestras de sangre se extrajeron del catéter arterial a los 3, 7, 10, 15, 30, 60, 90, y 120 min después de la inyección FITC-inulina para concentraciones de FITC-inulina y compuesto en plasma.

La presión arterial se monitorizó de forma continua durante todo el experimento.

15 Análisis *ex vivo*

La solución de reserva de FITC-inulina se diluyó en serio para generar una curva patrón. La solución de dosificación también se diluyó y se analizó para determinar la cantidad exacta de FITC-inulina inyectada. Las muestras de plasma, muestras patrón, y muestras de solución de dosificación se analizaron en placas de 96 pocillos de color negro con un espectrofotómetro a una frecuencia de excitación de 485 nm y una frecuencia de emisión de 530 nm. Las concentraciones de FITC-inulina en plasma y la solución de dosificación se determinaron mediante regresión lineal a partir de la curva patrón. El AUC (0-infinito) de FITC-inulina se derivó con WinNonlin para cada curva de concentración-tiempo en plasma de rata. El GFR (aclaramiento de FITC-inulina) se calculó para cada animal como la dosis inyectada dividida entre el AUC.

Resultados

Ejemplo n.º	Dosis (mg/kg)	n*	% de aumento de GFR
Ejemplo 34 <sup>K</sup>	100	4	37
Ejemplo 1-2	0,1	5	23
Ejemplo 31	0,1	5	27
Ejemplo 3-12	1	4	32
Ejemplo 35 <sup>R</sup>	1	4	22
Ejemplo 9-7	1	4	35

\* n es el número de ratas por tratamiento  
<sup>R</sup> indica el Ejemplo de Referencia

25 El GFR en las ratas tratadas con vehículo era  $0,78 \pm 0,02$  (SEM) ml/min/100 g de peso corporal. El GFR era un 22-37 % más elevado en las ratas tratadas con inhibidor de NEP con respecto a las ratas tratadas con vehículo. Estos resultados indican que una sola inyección de un inhibidor de NEP de acuerdo con la invención a un intervalo de dosis eficaz de 0,1-100 mg/kg p.o. en este modelo de rata no solamente es seguro para el riñón sino que también aumenta el GFR, apoyando de este modo la indicación de nefropatía inducida por medio de contraste en seres humanos. No se produjeron cambios en la presión arterial en las ratas tratadas con inhibidor de NEP con respecto a las ratas tratadas con vehículo lo que indica que el compuesto aumentaba el GFR independientemente de los cambios de la presión sanguínea.

35 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención para su uso en la prevención, tratamiento y/o prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, puede ser una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición del individuo, la gravedad del trastorno de nefropatía inducida por medio de contraste. Un médico, profesional sanitario o veterinario con una experiencia habitual puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos

necesaria para prevenir, tratar o inhibir la evolución del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación mencionadas anteriormente se pueden demostrar en ensayos *in vitro* e *in vivo* usando de forma ventajosa mamíferos, *por ejemplo*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y reparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, por vía parenteral, de forma ventajosa por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

- 5
- 10 La actividad de un compuesto para su uso en el método de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* y/o mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en la técnica. Véase A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. Enero de 2009; 14 (1): 1-9.

- 15 En particular, la inhibición *in vitro* de la endopeptidasa neutra humana recombinante (NEP, EC 3,4.24,11) se puede determinar como sigue a continuación:

20 La endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada usando métodos convencionales, concentración final 7 pM) se incuban previamente con compuestos de ensayo a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en tampón de fosfato sódico 10 mM a pH 7,4, que contiene NaCl 150 mM y un 0,05 % (p/v) de CHAPS. La reacción enzimática comienza mediante la adición de un sustrato peptídico sintético, Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH, hasta una concentración final de 0,7  $\mu$ M. La hidrólisis del sustrato conduce a un aumento del periodo de vida de fluorescencia (FLT) de PT14 medido por medio de un lector de FLT como lo describen Doering *et al.* (2009). El efecto del compuesto en la actividad enzimática se determinó después de un periodo de incubación de 1 hora (t = 60 min) a temperatura ambiente. Los valores de  $CI_{50}$ , que corresponden a la concentración del inhibidor que muestra un 50 % de reducción de los valores de FLT medidos en ausencia de inhibidor, se calculan a partir de la representación del porcentaje de inhibición con respecto a la concentración del inhibidor usando software para análisis de regresión no lineal.

25

Usando el ensayo de evaluación (como se ha descrito anteriormente), los compuestos de la invención presentaban una eficacia inhibitoria de acuerdo con la Tabla 1, que se proporciona a continuación.

**Tabla 1 Actividad Inhibitoria de los Compuestos**

Ejemplo n.º	$CI_{50}$ de NEP Humana (nM)
Ejemplo 3-11	18
Ejemplo 3-12	15
Ejemplo 3-13	15
Ejemplo 5-1	38
Ejemplo 5-2	7
Ejemplo 5-3	4
Ejemplo 5-4	3
Ejemplo 5-5	67
Ejemplo 5-6	42
Ejemplo 5-7	2,3
Ejemplo 5-8	0,7
Ejemplo 5-9	0,5
Ejemplo 5-10	2,7
Ejemplo 5-11	0,7
Ejemplo 6-1	75
Ejemplo 8-1	56
Ejemplo 9-1	1,1

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> de NEP Humana (nM)
Ejemplo 9-6	0,5
Ejemplo 9-5	0,07
Ejemplo 9-7	0,4
Ejemplo 10-1	0,2
Ejemplo 11-1	0,8
Ejemplo 12-1	1,2
Ejemplo 14-1	283
Ejemplo de Referencia 15-1	267
Ejemplo 16-3	250
Ejemplo 16-5	1
Ejemplo 16-8	7,3
Ejemplo 17	350
Ejemplo 18-1	450
Ejemplo 19	93
Ejemplo 20	142
Ejemplo 23	14
Ejemplo 29	0,04
Ejemplo 29-1	0,03
Ejemplo 29-2	0,3
Ejemplo 32-1	0,09
Ejemplo 32-2	0,3
Ejemplo 32-3	11
Ejemplo 32-4	2,4
Ejemplo 32-5	91
Ejemplo 32-6	0,2
Ejemplo 32-7	0,2
Ejemplo de Referencia 36	0,3

5 Se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen valores de CI<sub>50</sub> en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10.000 nM para NEP. Preferentemente, los compuestos para su uso en la invención tienen una CI<sub>50</sub> igual o inferior a 5000 nM. Más preferentemente los compuestos para su uso en la invención tienen una CI<sub>50</sub> igual o inferior a 1000 nM.

El compuesto de la presente invención se puede administrar de forma simultánea con, o antes o después, uno u otros agentes terapéuticos más. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o en conjunto en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

10 Los productos proporcionados como una preparación combinada para su uso en el método de la invención, incluyen una composición que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente(s) terapéutico en conjunto en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente(s) terapéutico en forma separada, *por ejemplo* en forma de un kit.

15 En una realización, la invención proporciona un kit para su uso en el método de la invención, que comprende dos o

más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener dichas composiciones por separado, tal como un envase, frasco dividido, o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster pack,  
5 como se usa por lo general para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

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

- 10 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden poner en conjunto en una terapia de combinación: (i) antes del suministro del producto de combinación a médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o bajo las directrices del médico) poco antes de su administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.  
15

- Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el medicamento se administra con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
20

- La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
25  
30

- La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
35

- La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, en 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar, mejorar o prevenir la nefropatía inducida por medio de contraste, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, en 24 horas) con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
40  
45

- En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona entre: un agonista de receptor de adenosina, un bloqueador de canales de calcio, un antioxidante, un agente antiapoptótico, un inhibidor de la MAP quinasa, una prostaciclina o análogo de prostaciclina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente quelante de hierro y un agonista receptor de dopamina.  
50

- La expresión "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluyen la coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, II-A a II-S, III, III-A a III-T, IV-C y IV-D o un compuesto descrito de otro modo en el presente documento) con el segundo agente o tratamiento, administración del compuesto de la invención en primer lugar, seguido del segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o tratamiento en primer lugar, seguido de el compuesto de la invención.  
55

La expresión "segundo agente" incluye cualquier agente que se conoce en la técnica por tratar, prevenir, o reducir los síntomas de la nefropatía inducida por medio de contraste.

5 Algunos ejemplos de segundos agentes incluyen un agonista de receptor de adenosina, un bloqueador de canales de calcio, un agente antiapoptótico, un antioxidante, un inhibidor de la MAP quinasa, una prostaciclina o análogo de prostaciclina, antagonista de endotelina y un agonista receptor de dopamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "antagonista receptor de adenosina" incluye metilxantinas, alcaloides de xantina y otros derivados de xantina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos incluyen teofilina y cafeína.

10 La expresión "agente antiapoptótico" incluye cualquier fármaco conocido o del que se postula que previene la muerte celular programada a través de diversas rutas celulares. Los ejemplos incluyen N-acetilcisteína, 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La expresión "agente antioxidante" incluye cualquier fármaco conocido o del que se postula que previene el desarrollo de especies reactivas de oxígeno a través de diversas rutas celulares. Los ejemplos incluyen vitamina E, polifenoles, N-acetilcisteína, glutatión o, sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La expresión "inhibidor de la MAP quinasa" incluye cualquier fármaco conocido o del que se postula que inhibe la actividad de la Proteína quinasa Activada por Mitógenos. Los ejemplos incluyen compuestos de la solicitud de PCT con Número WO 2005/009973. Algunos ejemplos de compuestos de la solicitud son  
 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;  
 3-[5-amino-4-(3-yodo-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;  
 3-[5-amino-4-(3-hidroximetil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;  
 3-[5-amino-4-(3-hidroxi-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida;  
 3-[5-amino-4-(4-metil-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida; y  
 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
 25 Otros ejemplos de inhibidores de la MAP quinasa incluyen Doramapimod (BIBR-796), VX-702, Talmapimod (SCIO-469), GSK-1120212, BAY-86-9766 y MSC-1936369B.

La expresión "prostaciclina o análogo de prostaciclina" incluye eicosanoides y análogos sintéticos de los mismos. Los ejemplos incluyen epoprostenol, trepostinilo, iloprost, cilprost; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La expresión "antagonista de endotelina" incluye cualquier fármaco conocido o del que se postula que previene la unión del receptor de endotelina, o activación de la señalización del receptor de endotelina, ya sea de forma directa o indirecta. Los ejemplos incluyen avosentán, bosentán, sixtasentán, ambrisentán, atrasentán, tazosentán, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos ejemplos de inactivación indirecta de la señalización del receptor de endotelina incluyen relaxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 La expresión "agonista de receptor de dopamina" incluye cualquier fármaco conocido o del que se postula que activa el receptor dopaminérgico de la proteína G. Los ejemplos incluyen dopamina, fenoldopam, bromocriptina, pergolida, ropinirol, pramipexol, piribedilo, rotigotina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 La expresión "bloqueador de canales de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y no DHP (por ejemplo, CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nifedipina, nivaldipina, y es preferentemente una no DHP representativa seleccionada entre el grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "agente quelante de hierro" incluye deferiprona.

El segundo agente de interés en particular incluye inhibidor de la MAP quinasa o antagonista de endotelina.

45 Ejemplificación de la invención

50 Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con una experiencia habitual en la materia (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con una experiencia habitual en la materia como se muestra en los siguientes ejemplos.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones de los mismos. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados. Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 2-13 kPa). La estructura de los productos finales, compuestos intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos en el ejemplo 5-1 a 15-2 tienen valores de  $Cl_{50}$  en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10.000 nM para NEP.

## Abreviaturas:

ATP: 5'-trifosfato de adenosina	AS: Aldosterona Sintasa
Alloc: aliloxycarbonilo	BOC: terc-butyl carboxi
BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio	BINAP: 2,2'-bis(difenil fosfino)-1,1'-binaftilo racémico
BOPCI: Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfónico	HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1 H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio
a: ancho	s a: singlete ancho
Ac: Acetilo	Atm: atmósfera
Ac.: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Cbz: benciloxycarbonilo
Bu, i-bu y t-Bu: butilo, isobutilo y t-butilo	Pr e i-Pr: propilo e isopropilo
CDI: 1, 1'-carbonildiimidazol	COD: 1,5-ciclooctadieno
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo	DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre
d: duplete dd: duplete de dupletes	DCM: diclorometano
DIEA: dietilisopropilamina	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: N,N-dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina	DMAP: N,N-dimetilaminopiridina
Dppb: 1,2-bis(difenilfosfino)butano	Dppe: 1,2-bis(difenilfosfino) etano
DAD: detector de matriz de diodo	DTT: ditiotreitól
DPPA: difenilfosforilazida	EDCI, EDIC: Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA: ácido etilendiaminatetraacético	ESI: ionización por electronebulización
Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo	EDC: Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
FITC: isotiocianato de fluoresceína	HPLC-RT: Tiempo de retención
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: cromatografía líquida a alta presión	LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida y espectrometría de masas
H: Hora(s)	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
IR: infrarrojos	LDA: diisopropilamida de litio
KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio	LHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio
LTA: tetraacetato de plomo	NHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sodio
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol
EM: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: proporción de masa con respecto a carga

Ms: mesilo	Me: metilo
M y mM: Molar y milimolar	mg: miligramo
MC: metilcelulosa	n.d.: no determinado
Ph: fenilo	RMN: resonancia magnética nuclear
ppm: partes por millón	Pr e iPr: propilo e isopropilo
PyBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tripirrolidinofosfonio	Pd/C: Paladio sobre Carbono
PS: soportado sobre polímero	TA: temperatura ambiente
PIDA: bis(trifluoroacetato) de yodobenceno	PIFA: diacetato de yodobenceno
RP: fase inversa	ETM: error típico de la media
s: singlete y t: triplete c: cuadruplete	Ts tosilo
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano
TEA: trietilamina	PMBCl: cloruro de para-metoxibencilo
Tf: triflato	tBu: terc-butilo
TLC: cromatografía en capa fina	Tris.HCl: clorhidrato de aminotris(hidroximetil) metano
µl, ml y l: microlitro, mililitro y litro	TMS: Trimetilsililo TMSCl: cloruro de trimetilsililo
WSC: carbodiimida soluble en agua (N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	UV: ultravioleta
p: peso	

Las condiciones para medir los tiempos de retención son las que siguen a continuación:

Condiciones A para HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C

5 Caudal: 2 ml/min

Fase móvil: A) HCOONH<sub>4</sub> acuoso 5 mM, B) MeOH / CH<sub>3</sub>CN (1 / 1, v / v)

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condiciones B para HPLC:

10 Columna: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C

Caudal: 2 ml/min

Fase móvil: A) HCOONH<sub>4</sub> acuoso 5 mM, B) MeOH / CH<sub>3</sub>CN (1 / 1, v / v)

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

15 Condiciones C para HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C

Caudal: 2 ml/min

Fase móvil: A) (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>HCOO<sup>-</sup> 5 mM)/agua, B) MeOH / CH<sub>3</sub>CN (1 / 1, v / v)

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

20 Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condiciones D para HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C

Caudal: 2 ml/min

Fase móvil: A) Ácido fórmico acuoso al 0,1 %, B) MeOH / CH<sub>3</sub>CN (1 / 1, v / v)

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

25 Detección: DAD-UV a 200-400 nm

## Condiciones E para HPLC:

- 5      Columna: Inertsil C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: A) metanol / acetonitrilo (1 / 1, v / v), B) HCOONH<sub>4</sub> acuoso 5 mM  
       Gradiente: gradiente lineal de un 40 % de B a un 95 % de A en 2 min  
       Detección: UV a 214 nm

## Condiciones F para HPLC:

- 10     Columna: INERTSIL C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C.  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>HCOO<sup>-</sup> 5 mM)  
       Gradiente: gradiente lineal de un 5 % a un 95 % de MeCN en 2 min  
       Detección: DAD-UV a 200-400 nm

## Condiciones G para HPLC:

- 15     Columna: INERTSIL C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C.  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: Ácido fórmico al 0,1 %  
       Gradiente: gradiente lineal de un 5 % a un 95 % de MeCN/MeOH en 2 min  
       Detección: UV a 215 nm

## Condiciones H para HPLC:

- 20     Columna: Inertsil C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C.  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: A) H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>HCOO<sup>-</sup> 5 mM), B) MeOH al 50 %/MeCN al 50 %  
       Gradiente: gradiente lineal de un 40 % de B a un 95 % de B en 2 min  
       Detección: UV a 214 nm

## 25    Condiciones I para HPLC:

- 30     Columna: INERTSIL C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C.  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: A) formiato amónico 0,5 mM en H<sub>2</sub>O; B) MeOH al 50 % en CH<sub>3</sub>CN  
       Gradiente: gradiente lineal de un 5 % de B a un 95 % de B en 2 min  
       Detección: DAD-UV a 210-400 nm

## Condiciones J para HPLC:

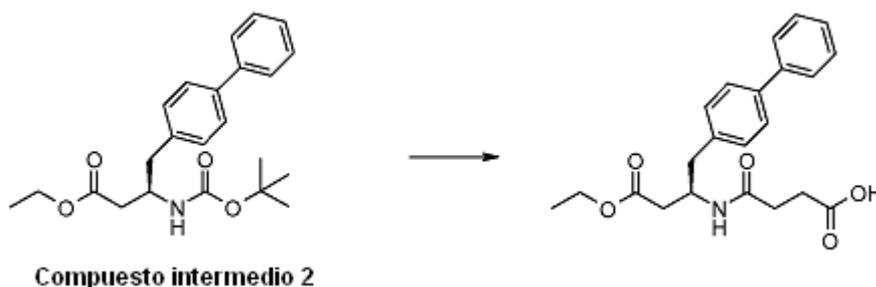
- 35     Columna: INERTSIL C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C.  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: A) formiato amónico 0,5 mM en H<sub>2</sub>O; B) MeOH al 50 % en CH<sub>3</sub>CN  
       Gradiente: gradiente lineal de un 40 % de B a un 95 % de B en 2 min  
       Detección: DAD-UV a 210-400 nm

## Condiciones K para HPLC:

- 40     INERTSIL C8-3, 3  $\mu\text{m}$  x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C.  
       Caudal: 2 ml/min  
       Fase móvil: A) ácido fórmico al 0,1 % en H<sub>2</sub>O; B) MeOH al 50 % en CH<sub>3</sub>CN  
       Gradiente: gradiente lineal de un 40 % de B a un 95 % de B en 2 min  
       Detección: DAD-UV a 210-400 nm

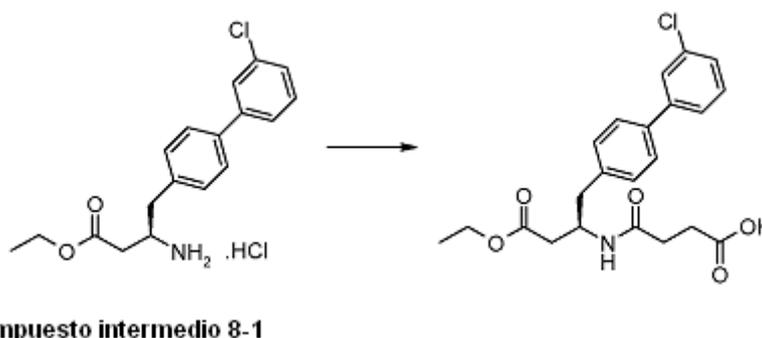
- 45     La estereoquímica relativa se determinó usando RMN bidimensional. En las condiciones de reacción, sería inesperado que el estereocentro que porta el grupo bisfenil-metilo se racemizara. Por lo tanto, la estereoquímica absoluta se determinó basándose en la estereoquímica relativa y la estereoquímica absoluta del estereocentro que porta el grupo bisfenil-metilo.

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



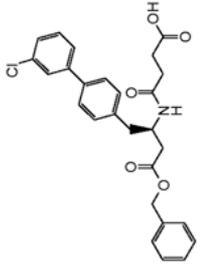
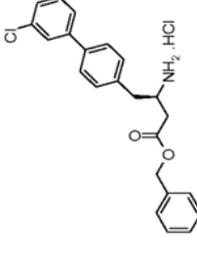
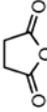
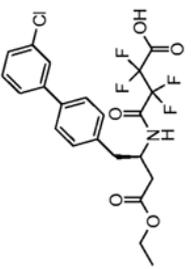
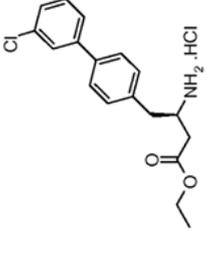
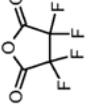
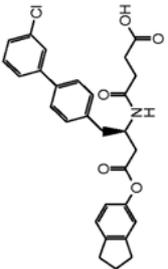
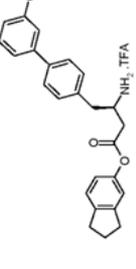
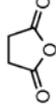
A butanoato de (*R*)-etil-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino) (230,1 mg, 0,600 mmol) se añade una solución de HCl en 1,4-dioxano (3,00 ml, 12,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de éster de etilo del ácido (*R*)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico. La agitación de una solución de clorhidrato de éster de etilo del ácido (*R*)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico, anhídrido succínico (72,1 mg, 0,720 mmol) y DIPEA (0,126 ml, 0,720 mmol) en diclorometano (4 ml) se permite durante 1 hora. La reacción se interrumpe con un 10 % de ácido cítrico acuoso y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice modificado con CN (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) y mediante RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN) para dar ácido (*R*)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (148,2 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,64 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 384,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*3) δ ppm 1,21 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,31 - 2,39 (m, 2 H) 2,40 - 2,56 (m, 4 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 4,08 (c, J = 7,24 Hz, 2 H) 4,33 - 4,48 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 2H) 7,60 - 7,67 (m, 2 H) 10,02 (s a., 1 H).

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



La agitación de una solución de clorhidrato de (*R*)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (400 mg, 1,13 mmol), anhídrido succínico (136 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,237 ml, 1,36 mmol) en diclorometano (5 ml) se permite durante 2,5 horas. La reacción se interrumpe con HCl acuoso 1 M y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 20 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) con respecto a un 100 % de MeCN para dar ácido (*R*)-4-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (255 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,15 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 418,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, J = 7,08 Hz, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 4 H) 2,64 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>ax</sub> = 7,8 Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,50 (d a, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 4 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 2H) 7,55 - 7,56 (m, 1 H). Tiempo de retención por HPLC quiral = 3,59 min. Columna: Daicel CHIRALPAK AD-H (4,6 x 100 mm); caudal = 1 ml/min.; eluyente: EtOH (que contiene un 0,1 % de TFA)/heptano = 4/6.

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

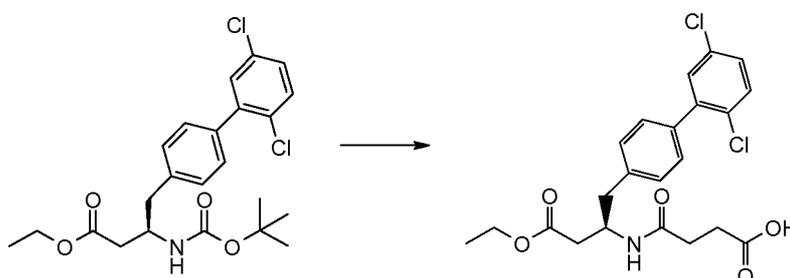
Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 1-3	 <p>ácido (R)-4-(4-(benziloxy)-1-(3'-clorobifenil-4-yl)-4-oxobutan-2-ylamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Compuesto intermedio 8-4</p>	 <p>DIPEA, DCM, TA</p>	1,37 min. (B)	480,2
Ejemplo 1-4		 <p>Compuesto intermedio 8-1</p>	 <p>Piridina, TA</p>	1,32 min. (C)	490,2
Ejemplo 1-5		 <p>Compuesto intermedio 23</p>	 <p>DIPEA, DCM, TA</p>	1,52 min. (B)	506,4

Ejemplo 1-3: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,41 - 2,45 (m, 2H) 2,50 - 2,64 (m, 4H) 2,81 - 2,87 (m, 1 H) 2,95 - 3,00 (m, 1 H) 4,49 - 4,56 (m, 1 H) 5,12 (A de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 5,18 (B de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,18 - 7,54 (m, 13 H).

5 Ejemplo 1-4: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,22-1,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,09 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,52-4,59 (m, 1 H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,04 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,59 (t, *J* = 2,02 Hz, 1H).

10 Ejemplo 1-5: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,44 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,64 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,70 (dd, *J* = 16,2, 5,6 Hz, 1 H), 2,78 (dd, *J* = 16,2, 5,1 Hz, 1 H), 2,83 - 2,98 (m, 5 H), 3,04 (dd, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 1 H), 4,57 - 4,69 (m, 1 H), 6,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 8,1,2,3 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 3 H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 (dt, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,54 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 9,34 (s a., 1 H).

#### Ejemplo 1-6: Síntesis de ácido (*R*)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



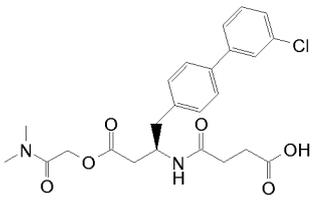
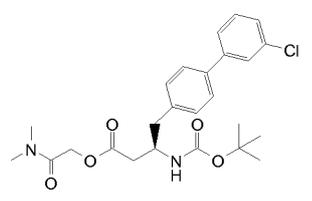
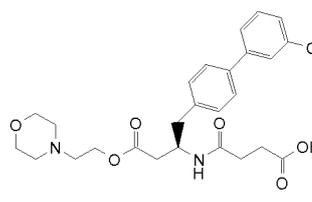
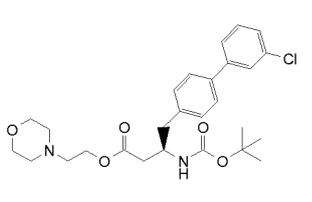
15 A (*R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de etilo (Compuesto intermedio 11: 1,09 g, 2,33 mmol) se añade una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,81 ml, 23,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de (*R*)-3-amino-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de etilo. A continuación, se permite que una solución del producto, anhídrido succínico (280 mg, 2,80 mmol) y DIPEA (0,489 ml, 2,80 mmol) en diclorometano (15 ml) se agite durante 2

20 horas. La reacción se interrumpe con HCl acuoso 1 M y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 20 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) a un 100 % de MeCN para dar ácido (*R*)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (553 mg) en forma de un sólido de color blanco; Tiempo de retención por HPLC = 1,02 minutos (condiciones B); EM (*m* + 1) = 452,14; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 2,47 - 2,67 (m, 6 H) 2,89 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,7 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 7,8 Hz, 1 H) 3,00 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,7 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 6,7 Hz, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 2 H) 4,49 - 4,57 (m, 1 H) 6,53 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 - 7,40 (m, 4 H).

25

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 1-6:

Ejemplo	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo de Referencia 1-7	<p>Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il metilo del ácido (<i>R</i>)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	<p>Compuesto intermedio 9-3</p>	1,12 min. (B)	502,2

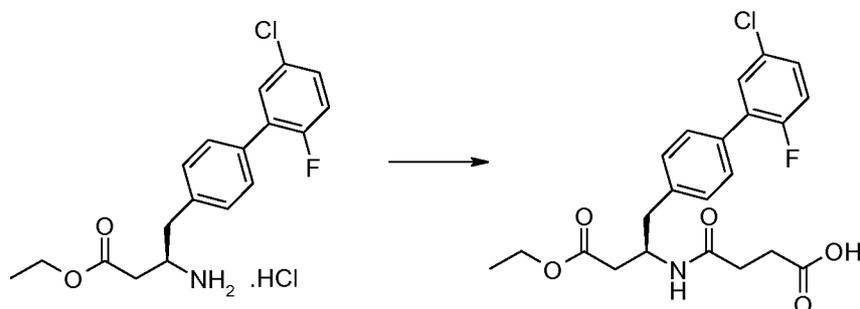
Ejemplo	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 1-8	 <p>Éster de dimetilcarbamoilmetilo del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	 <p>Compuesto intermedio 9-4</p>	0,89 min. (B)	475,3
Ejemplo 1-9	 <p>Éster de 2-morfolin-4-il-etilo del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	 <p>Compuesto intermedio 9-5</p>	0,99 min. (B)	503,5

5 Ejemplo de Referencia 1-7: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,48 - 2,57 (m, 1 H), 2,57 - 2,73 (m, 3 H), 2,87 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J = 13,9, 7,1 Hz, 1 H), 4,47 - 4,58 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 6,32 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H).

Ejemplo 1-8: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,48 - 2,59 (m, 3 H), 2,61 - 2,71 (m, 3 H), 2,91 - 3,06 (m, 8 H), 4,53 - 4,63 (m, 1 H), 4,67 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 7,30 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 3 H), 7,45 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 9,3 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 1-9: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 2,32 - 2,41 (m, 2 H), 2,42 - 2,50 (m, 1 H), 2,57 (dd, J = 15,4, 5,6 Hz, 1 H), 2,80 (d, J = 36,1 Hz, 2 H), 3,15 (s a., 2 H), 3,31 - 3,50 (m, 4 H), 3,52 - 4,05 (m, 4 H), 4,25 - 4,40 (m, 3 H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,39 - 7,43 (m, 1 H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 3 H), 7,70 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 10,06 (s a., 1 H), 12,17 (s a., 1 H).

**Ejemplo 1-10: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico**



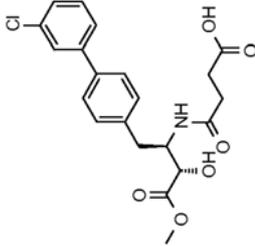
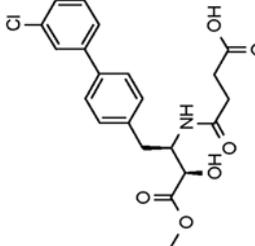
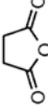
15 La agitación de una solución de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo (Compuesto intermedio 8-5: 293 mg, 0,777 mmol), anhídrido succínico (93 mg, 0,932 mmol) y DIPEA (0,204 ml, 1,165 mmol) en diclorometano (4 ml) se permite durante 1,5 horas. La reacción se interrumpe con HCl acuoso 1 M y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El residuo resultante es

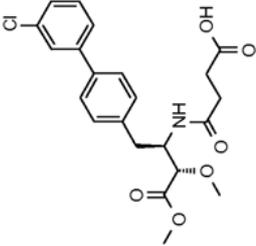
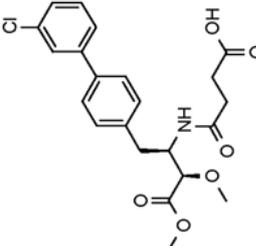
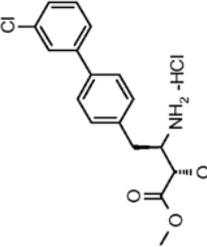
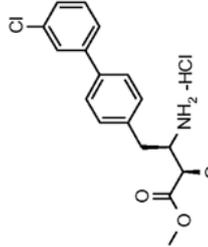
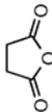
20 política mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 20 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) a un 100 % de MeCN para dar ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (294 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,03 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 436,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

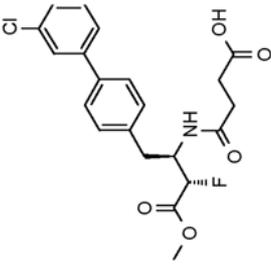
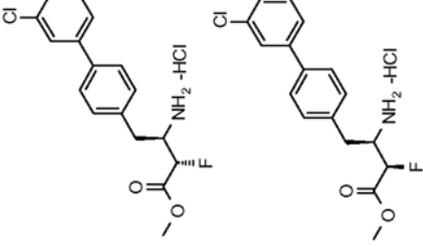
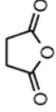
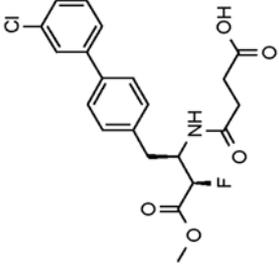
## ES 2 587 447 T3

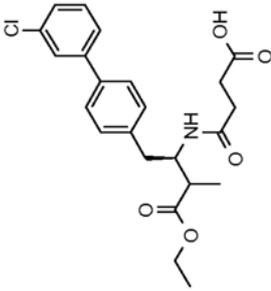
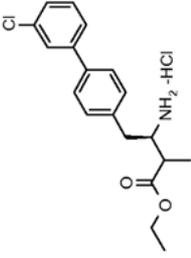
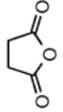
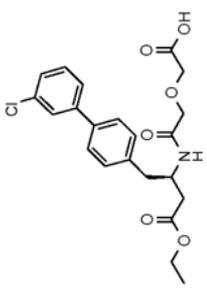
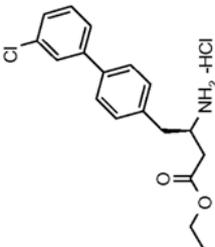
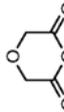
CLOROFORMO-*d*  $\delta$  ppm 1,28 (t,  $J = 7,07$  Hz, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 4 H) 2,64 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 (A de ABX,  $J_{ab} = 13,64$  Hz,  $J_{ax} = 7,83$  Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,64$  Hz,  $J_{bx} = 6,57$  Hz, 1 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,47 - 4,56 (m, 1 H) 6,60 (d a,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 3 H) 7,39 - 7,41 (m, 1 H) 7,44 - 7,46 (m, 2H).

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

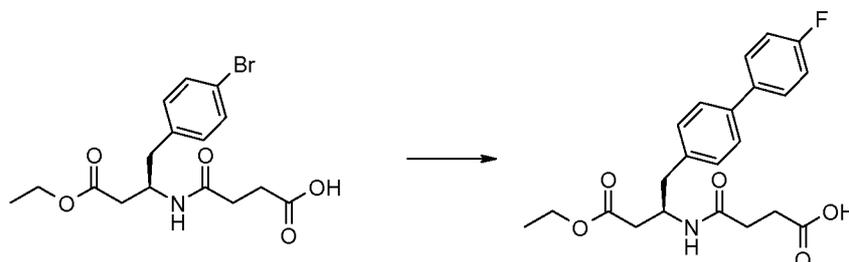
Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
33Ejemplo 1-11	 <p>Éster de metilo del ácido (2S, 3R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butirico</p>	 <p>Compuesto intermedio 23-1</p>	 Et <sub>3</sub> N, DCM	1,29 min. (A)	420,0

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
					
Ejemplo 1-12	<p>Éster de metilo del ácido (2S,3R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-yl)-2-metoxi-butírico</p> 	  <p>Compuesto intermedio 24</p>	 <p>DIPEA, DCM</p>	1,21 min. (A)	434,2
	<p>Éster de metilo del ácido (2R,3R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-yl)-2-metoxi-butírico</p>				

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 1-13	 <p>Éster de metilo del ácido (2S,3R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-ii)-2-fluoro-butirico</p>		 Et <sub>3</sub> N, DCM	0,83 min. (B)	422,1
	 <p>Éster de metilo del ácido (2R,3R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-ii)-2-fluoro-butirico</p>	Compuesto intermedio 25			

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 1-14	 <p>Éster de etilo del ácido (R)-3-(3-(3-carboxipropionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butirico</p>	 <p>Compuesto intermedio 28</p>	 <p>Et<sub>3</sub>N, DCM</p>	0,98 min. (B)	432
Ejemplo 1-15	 <p>Éster de etilo del ácido (R)-3-(2-(2-carboximetoxiacetilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)butirico</p>		 <p>Et<sub>3</sub>N, DCM</p>	0,75 min. (B)	434

**Ejemplo 2-1: Síntesis de éster de etilo del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico**



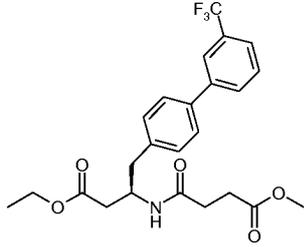
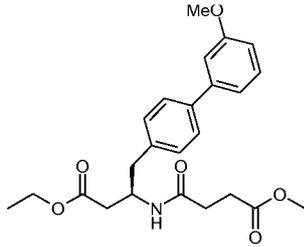
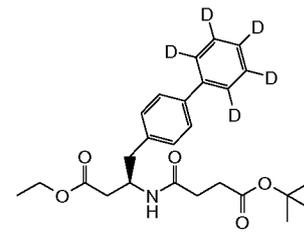
5 La agitación de una mezcla de ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (Compuesto intermedio 3-1: 50 mg, 0,129 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (27,2 mg, 0,194 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14,96 mg, 0,013 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (0,129 ml, 0,259 mmol) en tolueno (1 ml) a 95 °C se permite en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 13 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y a continuación se inactiva con HCl acuoso 1 M. Los productos se extraen con acetato de etilo, se lavan con solución salina saturada, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN), y a continuación se liofiliza para dar éster de etilo del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico (29,2 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,26 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 402,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2,47 - 2,67 (m, 6 H) 2,87 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,7 Hz, J<sub>ax</sub> = 7,9 Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,7 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,52 (d a, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 4 H).

10

15

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

Ejemplo	Producto	Reactivos	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 2-2		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido <i>m</i> -fluorofenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo.	1,24 min. (B)	416,1
Ejemplo 2-3		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido <i>o</i> -metoxifenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo.	1,22 min. (B)	428,2
Ejemplo 2-4		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 3-nitrofenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo.	1,16 min. (B)	443,2

Ejemplo	Producto	Reactivos	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 2-5		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo.	1,39 min. (G)	466,1
Ejemplo 2-6		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 3-metoxifenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo.	1,19 min. (G)	428,2
Ejemplo 2-7		Complejo de PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ácido fenil-d <sub>5</sub> - borónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo	1,42 min. (B)	445,2

Ejemplo 2-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7 Hz, 3 H) 2,43 - 2,65 (m, 6 H) 2,84 - 3,02 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,12 - 4,23 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,30 (d a, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,00 - 7,05 (m, 1 H) 7,26 - 7,29 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

5 Ejemplo 2-3: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7 Hz, 3 H) 2,44 - 2,66 (m, 6 H) 2,84 - 3,01 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 6,26 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 2 H) 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,33 (m, 2 H) 7,46 - 7,48 (m, 2 H).

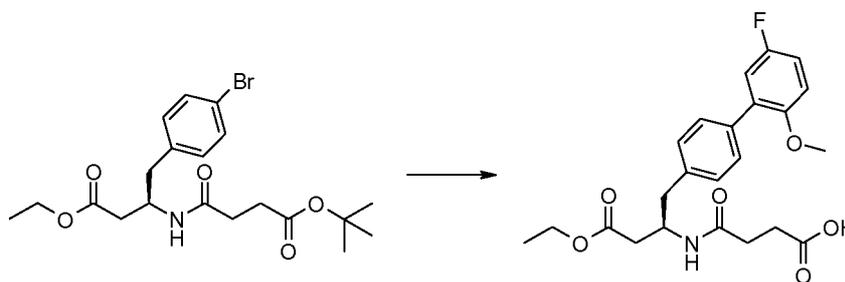
10 Ejemplo 2-4: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 2,41 - 2,65 (m, 6 H) 2,67 - 2,92 (m, 1 H) 3,00 - 3,05 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 6,33 (d a, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 3 H) 7,89 - 7,91 (m, 1 H) 8,18 - 8,20 (m, 1 H) 8,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 2-5: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 2,44 - 2,65 (m, 6 H) 2,86 - 2,91 (m, 1 H) 2,98 - 3,03 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,47 - 4,56 (m, 1 H) 6,33 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H) 7,56 - 7,60 (m, 2 H) 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H).

15 Ejemplo 2-6: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 2,43 - 2,65 (m, 6 H) 2,84 - 2,89 (m, 1 H) 2,96 - 3,01 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,30 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 6,87 - 6,90 (m, 1 H) 7,10 - 7,11 (m, 1 H) 7,15 - 7,17 (m, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 2 H) 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H) - 7,51 - 7,53 (m, 2 H).

20 Ejemplo 2-7: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,36 - 2,56 (m, 6 H) 2,84 - 3,01 (m, 4 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,47 - 4,56 (m, 1 H) 6,30 - 6,35 (m, 1 H) 7,25 - 7,27 (m, 2 H) 7,51 - 7,54 (m, 2 H).

**Ejemplo 2-8: Síntesis de ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico**



5 A una solución de (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo, compuesto intermedio 13, (100 mg, 0,23 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (57,6 mg, 0,34 mmol) en tolueno (1 ml) y EtOH (0,1 ml) se añade Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26,1 mg, 0,023 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47,9 mg, 0,45 mmol). Después de agitar a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y a continuación se inactiva con HCl acuoso 1 M. El producto en bruto se diluye con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 30:70) para dar (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (65 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,44 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 488,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 4 H) 2,90 (dd, J = 13,6, 6 Hz, 1 H) 3,02 (dd, J = 13,6, 6 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,14 - 4,29 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 1 H) 6,44 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,89 - 6,97 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

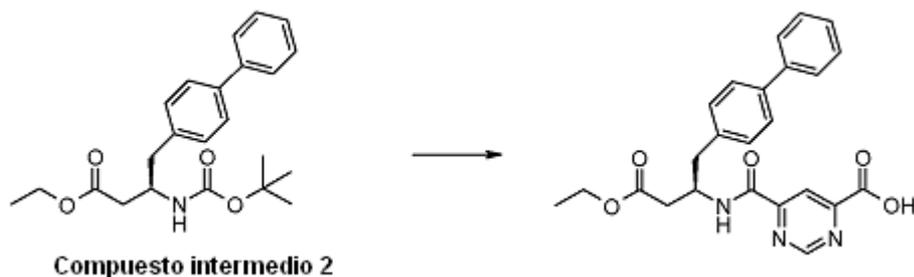
15 Una solución de (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo, (65 mg, 0,13 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (671 µl, 2,68 mmol) se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN), y a continuación se liofiliza para dar ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (23 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,66 minutos (condiciones D); EM (m + 1) = 432,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,21 - 2,32 (m, 2 H) 2,32 - 2,40 (m, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 2,77 (d, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,03 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,19 - 4,33 (m, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 3 H) 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2-8:

Ejemplo	Producto	Reactivos	LCMS-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 2-9	<p>Ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2 M ac., (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo.	1,63 min. (D)	448,2

25 Ejemplo 2-9: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,36 - 2,58 (m, 6 H) 2,85 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,40 - 4,57 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,17 - 7,30 (m, 4 H) 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2 H)

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



5 A (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (300 mg, 0,782 mmol) se añade una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,92 ml, 15,65 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico.

10 A continuación, a una suspensión ácido de pirimidin-4,6-dicarboxílico (325 mg, 1,935 mmol), clorhidrato de éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (250 mg, 0,774 mmol), clorhidrato de WSC (148 mg, 0,774 mmol) y HOAt (105 mg, 0,774 mmol) en DMF (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se añade DIPEA (0,135 ml, 0,774 mmol). Después de agitar durante 14 horas, la reacción se interrumpe con H<sub>2</sub>O, y los productos se extraen con EtOAc, se lavan con solución salina saturada, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentra a presión reducida.

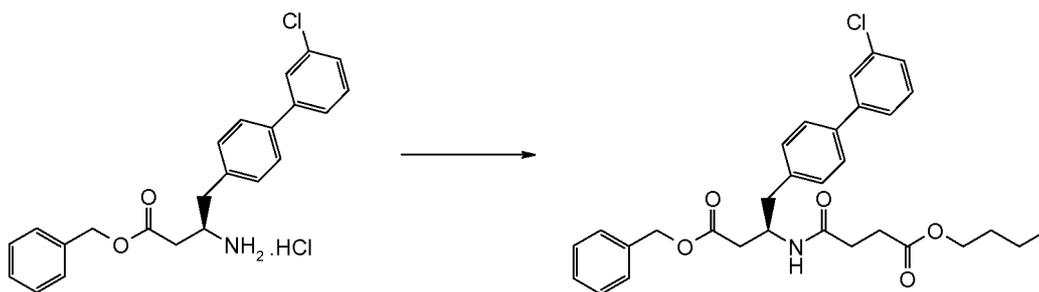
15 El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN), y a continuación se liofiliza para dar ácido (R)-6-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoil)pirimidin-4-carboxílico (84,8 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,32 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 434,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 2,65 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 15,4 Hz, J<sub>ax</sub> = 5,8 Hz, 1 H) 2,73 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 15,4 Hz, J<sub>bx</sub> = 7,9 Hz) 2,91 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>ax</sub> = 6,1 Hz, 1H) 3,01 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>bx</sub> = 8,2 Hz, 1 H) 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 4,59 - 4,68 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 3 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 4 H) 8,32 (d, J = 1,35 Hz, 1 H) 9,19 (d, J = 9,1 Hz, 1 H) 9,50 (d, J = 1,35 Hz, 1 H) 14,11 (s a, 1 H).

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

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 3-2	<p>Éster de etilo del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(2-hidroxipirimidin-5-carbonil)-amino]-butírico</p>		1,56 min. (A)	406,2

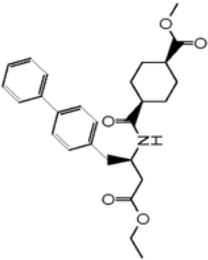
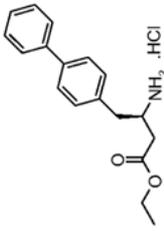
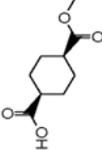
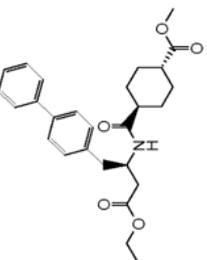
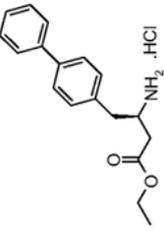
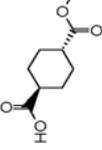
20 Ejemplo 3-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,57 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 4,03 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,43 - 4,52 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 3 H) 7,42 - 7,46 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 4 H) 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 8,64 (s a., 1 H).

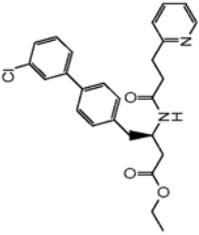
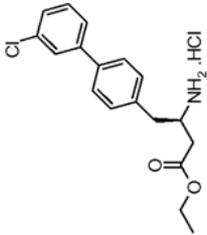
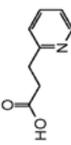
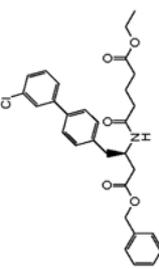
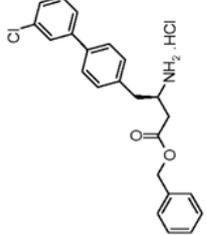
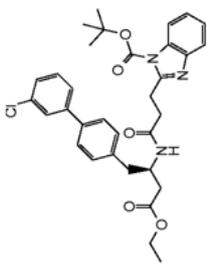
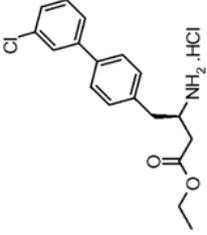
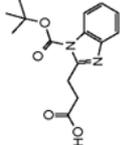
### Ejemplo 3-3: Síntesis de (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo



- La agitación de una mezcla de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (Compuesto intermedio 8-4: 150 mg, 0,360 mmol), ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico (107 mg, 0,540 mmol, 88 % de pureza), EDCI (104 mg, 0,540 mmol), DIPEA (0,094 ml, 0,540 mmol) y HOAt (73,6 mg, 0,540 mmol) en DMF (2 ml) se permite a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y a continuación, el sólido precipitado se recoge en un embudo, se lava con H<sub>2</sub>O, y se seca a presión reducida para dar un producto en bruto. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (178,9 mg); Tiempo de retención por HPLC = 1,47 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 536,42; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,90 - 0,94 (m, 3 H) 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,56 - 1,63 (m, 2H) 2,39 - 2,42 (m, 2 H) 2,48 - 2,62 (m, 4 H) 2,84 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 8,1 Hz, 1 H) 2,97 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 4,07 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 5,12 (A de AB, *J* = 12,1 Hz, 1H) 5,18 (B de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 6,27 (d a, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 7 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,54 - 7,55 (m, 1 H).

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

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
<p data-bbox="480 1984 533 2069">Ejemplo 3-4</p>  <p data-bbox="635 1415 687 1939">(1S,4s)-4-((R)-1-(bifenil-4-yl)-4-etoxi-4-oxobutan-2-yl)carbamoylcyclohexanecarboxilato de metilo</p>	 <p data-bbox="708 788 735 1061">Compuesto intermedio 8-2</p>	 <p data-bbox="612 591 665 770">EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, TA</p>	<p data-bbox="612 443 665 539">1,42 min. (B)</p>	<p data-bbox="624 309 651 369">452,2</p>	
<p data-bbox="954 1984 1007 2069">Ejemplo 3-5</p>  <p data-bbox="1086 1415 1139 1939">(1R,4r)-4-((R)-1-(bifenil-4-yl)-4-etoxi-4-oxobutan-2-yl)carbamoylcyclohexanecarboxilato de metilo</p>	 <p data-bbox="1187 788 1214 1061">Compuesto intermedio 8-2</p>	 <p data-bbox="1107 591 1160 770">EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, TA</p>	<p data-bbox="963 443 1016 539">1,42 min. (B)</p>	<p data-bbox="975 309 1002 369">452,3</p>	

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 3-6	 (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-(piridin-2-il)propanamido)butanoato de etilo	 Compuesto intermedio 8-1	 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, TA	1,61 min. (A)	451,3
Ejemplo 3-7	 (R)-5-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoato de etilo	 Compuesto intermedio 8-1	 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, TA	1,57 min. (B)	522,4
Ejemplo 3-8	 (R)-2-(3-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-3-oxopropil)-1H-benzot[imidazol]-1-carboxilato de terc-butilo	 Compuesto intermedio 8-1	 EDCI, HOAt, DIPEA, THF, TA	0,80 min. (B)	590,3

Ejemplo 3-4: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 1,53 - 2,20 (m, 9 H) 2,46 - 2,57 (m, 3 H) 2,86 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 7,8 Hz, 1 H) 2,98 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,23 (d a, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H).

5 Ejemplo 3-5: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 1,36 - 1,51 (m, 4 H) 1,84 - 1,94 (m, 1,98 - 2,06 (m, 3 H) 2,24 - 2,32 (m, 1 H) 2,50 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 16,2 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 5,3 Hz, 1 H) 2,53 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 16,2 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 5,1 Hz, 1 H) 2,86 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 7,8 Hz, 1 H) 2,98 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 2 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 6,19 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 4 H).

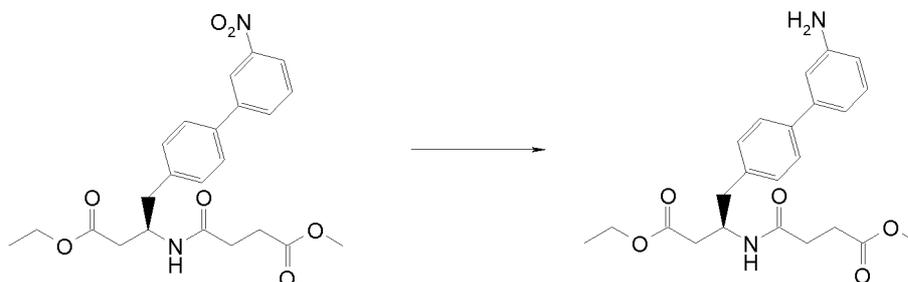
10 Ejemplo 3-6: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 2,41 - 2,51 (m, 4 H) 2,62 - 2,66 (m, 2 H) 2,84 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 7,6 Hz, 1 H) 2,92 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 3,06 - 3,10 (m, 2 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 6,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H) 7,10 - 7,12 (m, 1 H) 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,20 - 7,22 (m, 2 H) 7,29 - 7,31 (m, 1 H) 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,54 - 7,59 (m, 2 H) 8,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 3-7: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 1,86 - 1,92 (m, 2 H) 2,14 - 2,18 (m, 2 H) 2,24 - 2,28 (m, 2 H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,82 - 2,99 (m, 2 H) 4,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H) 4,53 - 4,54 (m, 1 H) 5,12 (A de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 5,18 (B de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 6,12 - 6,14 (m, 1 H) 7,19 - 7,54 (m, 13 H).

Ejemplo 3-8: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 1,67 (s, 9 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,74 - 2,96 (m, 4 H) 3,41 - 3,45 (m, 2 H) 4,09 - 4,17 (m, 2 H) 4,50 - 4,59 (m, 1 H) 6,95 (d a, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H) 7,27 - 7,42 (m, 7 H) 7,51 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H).

20

### Ejemplo 3-9: Síntesis de (R)-4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo



La agitación de una suspensión de (R)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-nitrobifenil-4-il)butanoato de etilo (Ejemplo 2-4: 123 mg, 0,278 mmol) y Pd/C (59,2 mg, 0,028 mmol) en EtOH (2 ml) se permite en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se filtra, y la solución se concentra para dar (R)-4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo (105 mg); Tiempo de retención por HPLC = 0,84 minutos (condiciones B); EM (*m* + 1) = 413,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 2,41 - 2,65 (m, 6 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 6,31 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 6,71 - 6,74 (m, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,21 - 7,25 (m, 3 H) 7,48 - 7,50 (m, 2 H).

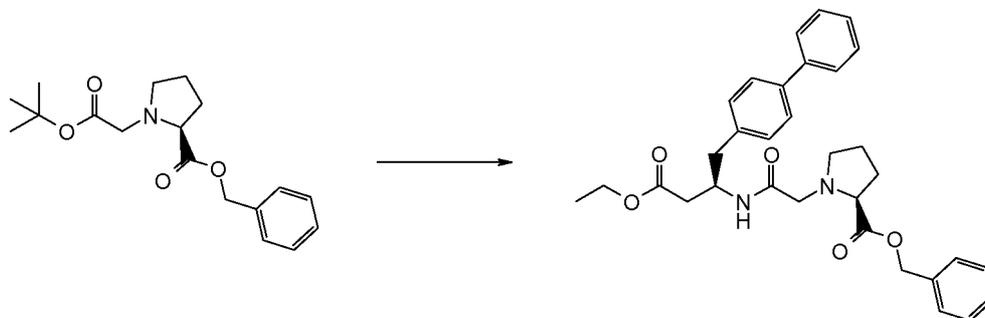
25

30 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3-9:

Ejemplo n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 3-10	<p>(R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4-oxobutanamido)butanoato de bencilo</p>	<p>Ejemplo 1-3, PyBOP, indanol, DCM, TA</p>	1,73 min. (B)	596,5

Ejemplo 3-10: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,03 - 2,11 (m, 2H) 2,48 - 2,62 (m, 4 H) 2,81 - 2,90 (m, 7 H) 2,95 - 3,00 (m, 1 H) 4,49 - 4,58 (m, 1 H) 5,07 - 5,18 (m, 2 H) 6,23 (d a,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) 6,79 - 6,82 (m, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 3 H) 7,29 - 7,45 (m, 10 H) 7,52 - 7,53 (m, 1 H)

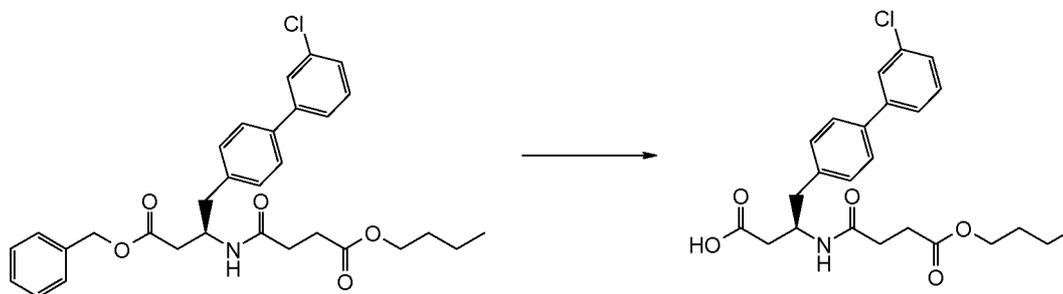
5 **Ejemplo 3-11: Síntesis de sal del ácido trifluoroacético de (S)-1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo**



A una solución de (S)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (Compuesto intermedio 10: 200 mg, 0,626 mmol) y trietilsilano (0,250 ml, 1,565 mmol) en DCM (3 ml), se añade TFA (0,965 ml, 12,52 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, la reacción se concentra para dar un producto en bruto.

- 10 A una suspensión del producto en bruto, clorhidrato de (R)-3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato de etilo (266 mg, 0,832 mmol), WSC.HCl (0,180 g, 0,939 mmol) y HOAt (128 mg, 0,939 mmol) en DMF (4 ml), se añade DIPEA (0,328 ml, 1,878 mmol). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc. Los productos se extraen con EtOAc, se lavan con solución salina saturada, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se somete dos veces a cromatografía en columna (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100). A continuación, el producto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 20 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) a un 100 % de MeCN para dar sal del ácido trifluoroacético de (S)-1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (28,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido; Tiempo de retención por HPLC = 1,84 minutos (condiciones D); EM ( $m + 1$ ) = 529,3; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,25 - 1,28 (m, 3 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,35 - 2,41 (m, 1 H) 2,46 (A de ABX,  $J_{ab} = 15,7$  Hz,  $J_{ax} = 6,6$  Hz, 1 H) 2,59 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{bx} = 5,7$  Hz, 1 H) 2,78 - 2,83 (m, 1 H) 2,86 (A de ABX,  $J_{ab} = 13,8$  Hz,  $J_{ax} = 8,1$  Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{bx} = 6,4$  Hz, 1 H) 3,08 (A de AB,  $J = 16,5$  Hz, 1 H) 3,35 (B de AB,  $J = 16,5$  Hz, 1 H) 3,41 (dd,  $J = 9,1$  y 5,1 Hz, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 2 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 5,10 (A de AB,  $J = 12,4$  Hz, 1 H) 5,13 (B de AB,  $J = 12,4$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 6 H) 7,40 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 - 7,56 (m, 4 H) 7,74 (d a,  $J = 8,6$  Hz, 1 H).

25 **Ejemplo 3-12: Síntesis de ácido (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico**

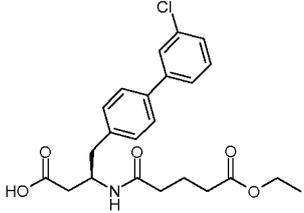
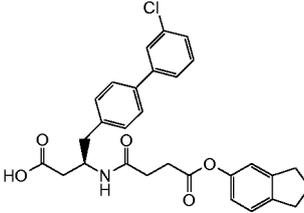


- La agitación de una suspensión de (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (Ejemplo 3-3: 178,9 mg, 0,334 mmol) y Pd/C (71,0 mg, 0,033 mmol) en EtOAc (3 ml) se permite en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtra, y se concentra para dar un producto en bruto. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 20 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) a un 100 % de MeCN para dar ácido (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (90,7 mg) en forma de un sólido de color blanco; Tiempo de retención por HPLC = 1,27 minutos (condiciones B); EM ( $m + 1$ ) = 446,24; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H) 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,55 - 1,62 (m, 2 H) 2,43 - 2,47 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 4 H) 2,93 (A de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{ax} = 7,7$  Hz, 1 H) 3,00 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{bx} = 6,8$  Hz, 1 H) 4,07 (t,

$J = 6,7$  Hz, 2 H) 4,49 - 4,57 (m, 1 H) 6,31 (d a,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 4 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,49 - 7,52 (m, 2 H) 7,55 (t a,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

Tiempo de retención por HPLC quiral = 4,33 min. Columna: Daicel CHIRALPAK IA (4,6 x 100 mm); caudal = 1 ml/min.; eluyente: EtOH (que contiene un 0,1 % de TFA)/heptano = 10/90 a 70/30 en 10 min. (gradiente lineal).

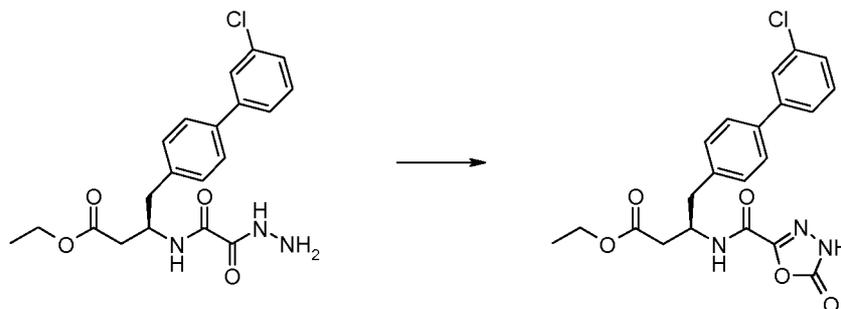
5 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3-11:

Ejemplo n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 3-13	 <p>ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-etoxi-5-oxopentanamido)butanoico</p>	Pd/C, H <sub>2</sub> , EtOAc, TA Ejemplo 3-7	1,08 min. (B)	432,4
Ejemplo 3-14	 <p>ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4-oxobutanamido)butanoico</p>	Pd/C, H <sub>2</sub> , EtOAc, acetona, TA Ejemplo 3-10	1,36 min. (B)	506,4

10 Ejemplo 3-13: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 2,57 (A de ABX,  $J_{ab} = 16,3$  Hz,  $J_{ax} = 5,7$  Hz, 1 H) 2,64 (B de ABX,  $J_{ab} = 16,3$  Hz,  $J_{bx} = 5,2$  Hz, 1 H) 2,94 (A de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{ax} = 7,6$  Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{bx} = 7,2$  Hz, 1H) 4,10 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H) 4,51 - 4,60 (m, 1 H) 6,17 (d a,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 4 H) 7,43 - 7,45 (m, 1 H) 7,49 - 7,52 (m, 2 H) 7,55 (t a,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

Ejemplo 3-14: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,07 (quint,  $J = 7,4$  Hz, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 4 H) 2,82 - 3,02 (m, 8 H) 4,50 - 4,59 (m, 1 H) 6,28 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) 6,78 - 6,81 (m, 1 H) 6,91 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 6 H) 7,41 - 7,44 (m, 1 H) 7,47 - 7,50 (m, 2 H) 7,53 - 7,54 (m, 1 H).

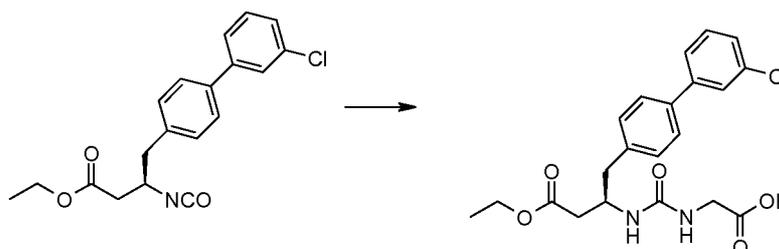
15 **Ejemplo 3-15:** **Síntesis de (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)butanoato de etilo**



20 A una solución de (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de etilo, (compuesto intermedio 15: 289 mg, 0,72 mmol) en THF (8,5 ml) se añade CDI (139 mg, 0,86 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe con H<sub>2</sub>O y HCl 1 M, y el producto en bruto se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se

concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica by RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN) y a continuación se liofiliza para dar (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)butanoato de etilo (100 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,67 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 430,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,52 - 2,70 (m, 2 H) 2,84 (dd, J = 13,7, 8,4 Hz, 1 H) 2,90 (dd, J = 13,7, 8,4 Hz, 1 H) 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,42 - 4,58 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 12,94 (s, 1 H).

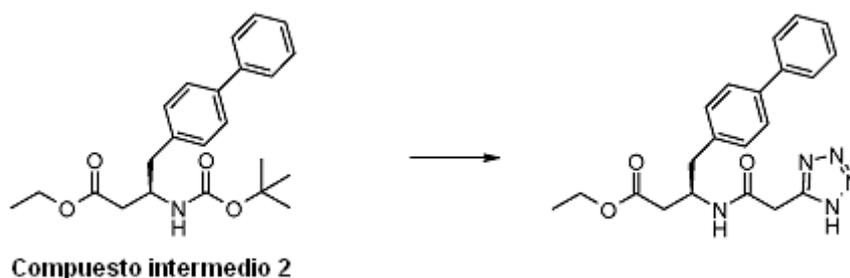
### Ejemplo 3-16: Síntesis de Éster de etilo del ácido (R)-3-(3-carboximetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



10 A una solución de 2-aminoacetato de t-butilo (19,08 mg, 0,145 mmol) y DIEA (18,8 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 ml) se añade el Compuesto intermedio 21 (50 mg, 0,145 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retira a presión reducida para dar éster de etilo del ácido (R)-3-(3-terc-butoxicarbonilmetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico.

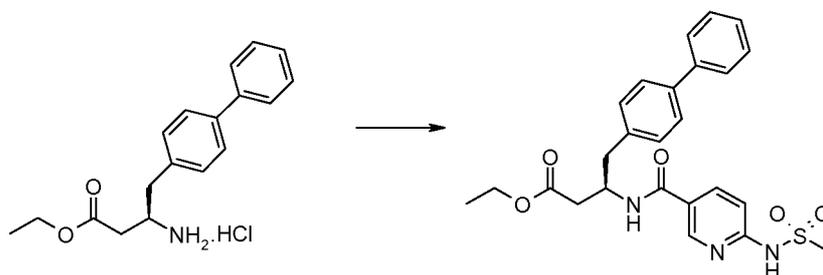
15 A continuación, a una solución del diéster mencionado anteriormente (70 mg, 0,147 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añade TFA (4 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 35 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (+0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas da el compuesto del título; Tiempo de retención por HPLC = 1,42 minutos (condiciones C); EM 419,1 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,41 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 2,77-2,79 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 2H), 4,04 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 4,08-4,15 (m, 1 H), 6,13 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 6,24 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1 H), 7,48 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,62-7,64 (m, 3H), 7,71 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), 12,42 (s, 1 H).

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



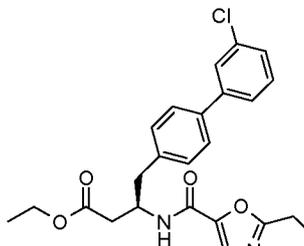
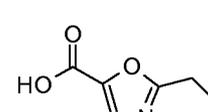
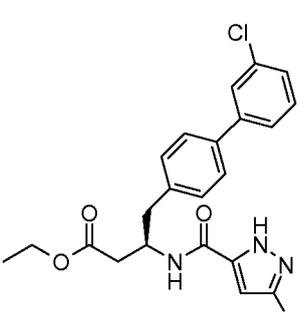
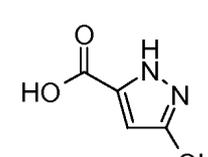
25 A una solución de éster de etilo del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico (100 mg, 0,261 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añade TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se concentra a presión reducida para dar la sal trifluoroacética del éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 1,50 minutos (condiciones C); EM (m + 1) = 384.

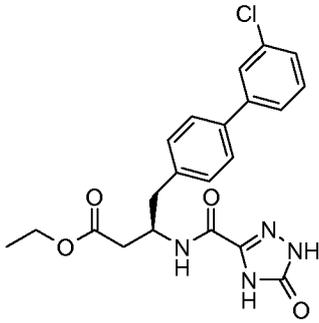
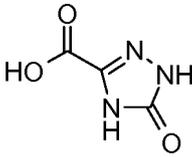
30 A continuación, a una suspensión de sal trifluoroacética del éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (0,074 g, 0,261 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añade ácido 1 H-tetrazol-5-acético (0,050 g, 0,392 mmol). A la mezcla a temperatura del baño de hielo se añade cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,100 g, 0,392 mmol) y rápidamente seguido de DIPEA (0,137 ml, 0,783 mmol). La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La reacción se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado, NH<sub>4</sub>Cl saturado, solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para dar éster de etilo del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(2-1H-tetrazol-5-il-acetilamino)-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 1,04 minutos (condiciones E); EM (m + 1) = 394.

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

5 A una solución de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (Compuesto intermedio 8-1: 103 mg, 0,32 mmol) y ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico, compuesto intermedio 16, (84 mg, 0,39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y DMF (2 ml) se añade TEA (0,18 ml, 1,29 mmol) y HATU (159 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. El producto en bruto se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs. El producto en bruto se interrumpe con NaHCO<sub>3</sub> saturado, diluido en EtOAc. La fase orgánica se lava seis veces con agua, solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El producto en bruto se purifica a través de RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN) para dar (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco (4,1 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,61 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 482,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,56 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 3,05 (dd, J = 13,6, 6,1 Hz, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 4,08 - 4,18 (m, 2 H), 4,57 - 4,71 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 5 H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

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

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	LCMS-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 4-3	 (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etiloxazol-5-carboxamido)butanoato de etilo	 compuesto intermedio 18	1,60 min (A)	441,3
Ejemplo 4-4	 (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxamido)butanoato de etilo		1,82 min (A)	428,2

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	LCMS-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 4-5	 <p>(R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)butanoato de etilo</p>	 <p>EDCI y HOAt usados en lugar de HATU</p>	1,86 min (D)	429,2

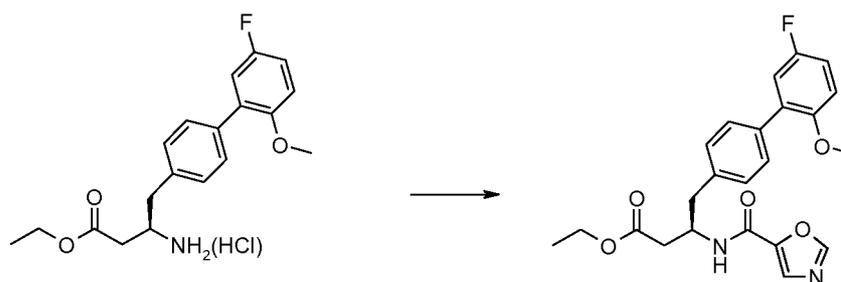
Ejemplo 4-3: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H) 2,53 - 2,65 (m, 2 H) 2,80 (c, J = 7,6 Hz, 2 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,42 - 4,60 (m, 1 H) 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 3 H) 7,69 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1 H)

5

Ejemplo 4-4: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,85 (dd, J = 13,6, 5,8 Hz, 1 H) 2,91 (dd, J = 13,6, 5,8 Hz, 1 H) 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,38 - 4,60 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 3 H) 7,69 (t, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1 H)

10 Ejemplo 4-5: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,56 - 2,72 (m, 2 H) 2,95 (d, J = 7,3 Hz, 2 H) 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,53 - 4,73 (m, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 3 H) 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 3 H) 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1 H)

#### Ejemplo 4-6: Síntesis de (R)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(oxazol-5-carboxamido)butanoato de etilo

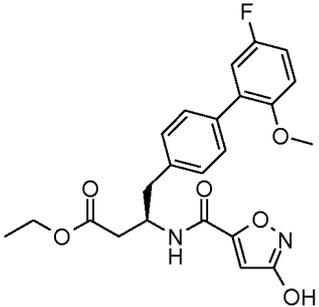
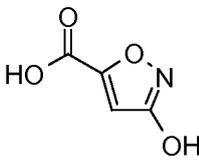


15 A una solución de ácido oxazol-5-carboxílico (70 mg, 0,61 mmol) en DMF (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) se añade clorhidrato de (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo, compuesto intermedio 8-3, (150 mg, 0,41 mmol), HATU (233 mg, 0,61 mmol), y TEA (284 µl, 2,04 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se interrumpe con H<sub>2</sub>O, y el producto en bruto se diluye con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1% de TFA)/CH<sub>3</sub>CN), y a continuación se liofiliza para dar

20 (R)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(oxazol-5-carboxamido)butanoato de etilo (157 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,50 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 427,4; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,46 - 2,62 (m, 2 H) 2,86 (dd, J = 13,6, 8,1 Hz, 1 H) 3,02 (dd, J = 13,6, 6,1 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 4,52 - 4,69 (m, 1 H) 6,76 - 6,82 (m, 1 H) 6,83 - 6,96 (m, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H)

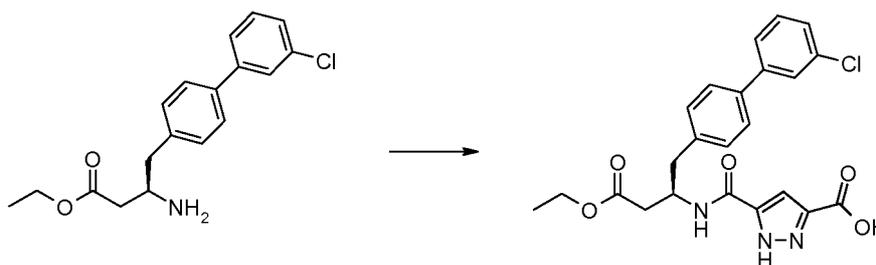
25 7,61 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H)

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 4-6:

Ejemplo 4-7	 <p>(R)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)butanoato de etilo</p>	 <p>Compuesto intermedio 19</p>	1,43 min. (A)	443,3
-------------	--	--	---------------	-------

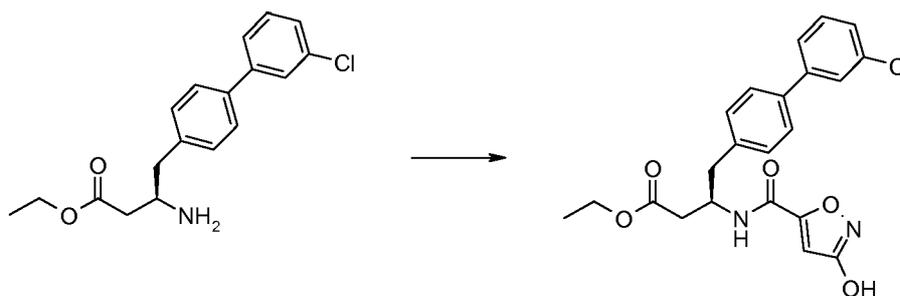
Ejemplo 4-7: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,61 - 2,68 (m, 2 H) 2,95 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,60 - 4,73 (m, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 3 H) 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 8,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H)

5 **Ejemplo 4-8: Síntesis de Ácido 5-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-2-etoxicarbonil-etilcarbamoi]-1H-pirazol-3-carboxílico**



A una mezcla del Compuesto intermedio 8-1 (130 mg, 0,367 mmol), ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (74,5 mg, 0,477 mmol), EDCI (91 mg, 0,477 mmol) y HOBT (64,5 mg, 0,477 mmol) en DMF (3 ml) se añade trietilamina (149 mg, 0,203 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Cualquier material insoluble se retira por filtración y el producto filtrado se somete a cromatografía mediante HPLC usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (+0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas da el compuesto del título; Tiempo de retención por HPLC = 1,31 minutos (condiciones C); EM 456,2 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 4,02 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 4,54 (m, 1 H), 7,11 (s, ancho, 1 H), 7,32 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,39 (m, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,62 (d, J = 8,08 Hz, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,41 (s, ancho, 1H).

**Ejemplo 4-9: Éster de etilo del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-butírico**

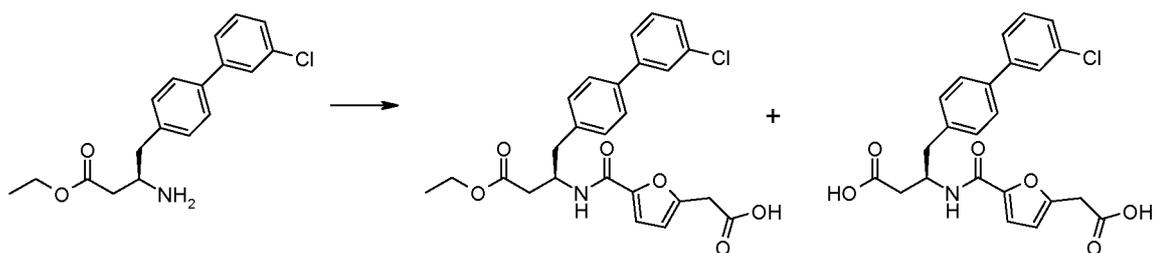


20 A una solución del compuesto intermedio 8-1 (40,6 mg, 0,315 mmol) y HATU (144 mg, 0,378 mmol) en DMF (2 ml) se añade piridina (74,7 mg, 0,76 ml, 0,944 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. A

continuación, se añade el Compuesto intermedio 19 y la agitación continúa durante 2 horas. Cualquier sustancia insoluble se retira por filtración y el producto filtrado se somete a cromatografía mediante HPLC usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (+0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas da el compuesto del título. Tiempo de retención por HPLC = 1,36 minutos (condiciones C); EM 429,1 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,60 (dd, J = 6,95, 3,66 Hz, 2 H) 2,81 - 2,95 (m, 2 H) 4,02 (c, J = 7,24 Hz, 2 H) 4,49 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 8,84 Hz, 1 H).

**Ejemplo 4-10: Éster de etilo del ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico y**

10 **Ejemplo 4-11: Ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico**

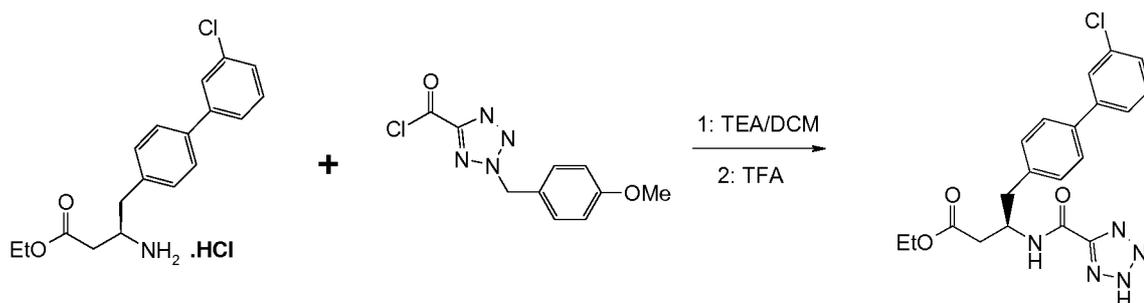


La reacción se realiza de una manera similar a la del Ejemplo 4-8 usando el Compuesto intermedio 8-1 y el Compuesto intermedio 20 para dar éster de etilo del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(5-metoxicarbonilmetil-furano-2-carbonil)-amino]-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 1,38 minutos (condiciones C).

A continuación, a una solución del diéster mencionado anteriormente (235 mg, 0,486 mmol) en EtOH (5 ml) se añade NaOH 1 N (0,486 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retira a presión reducida y se añade agua (4 ml). La solución se acidifica con HCl 1 N y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (+0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas da el compuesto del título, Éster de etilo del ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 1,35 minutos (condiciones C); EM 470,0 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,01 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1 H), 7,62 (d, J = 8,08 Hz, 3H), 7,69 (t, 1 H), 8,24 (d, J = 8,84 Hz, 1 H).

Ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 0,94 minutos (condiciones C); EM 442,0 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,44-2,58 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,48 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,62 (d, J = 8,34 Hz, 3H), 7,70 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,84 Hz, 1H).

**Ejemplo 4-12: Éster de etilo del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico**

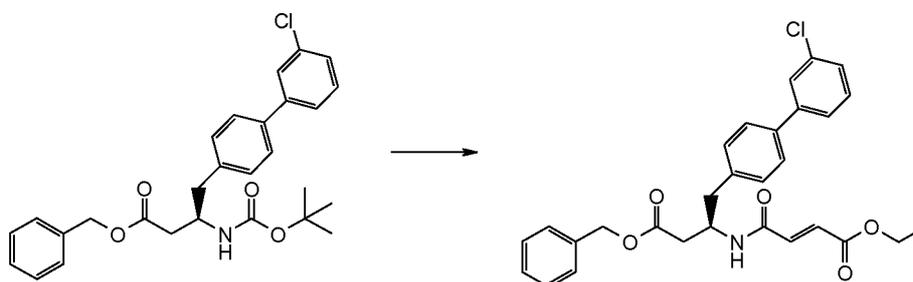


A una solución del compuesto intermedio 8-1 en DCM (8 ml) a temperatura ambiente se añade cloruro de 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonilo y seguido por TEA (Compuesto intermedio 22: 0,293 ml, 2,100 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se interrumpe con solución salina saturada y se

5 extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (de un 15 % a un 40 % de EtOAc/Heptano). El residuo obtenido en TFA (5 ml, 64,9 mmol) se calienta a 80 °C durante 0,5 horas. La reacción se concentra La reacción se concentra a presión reducida para dar éster de etilo del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico.

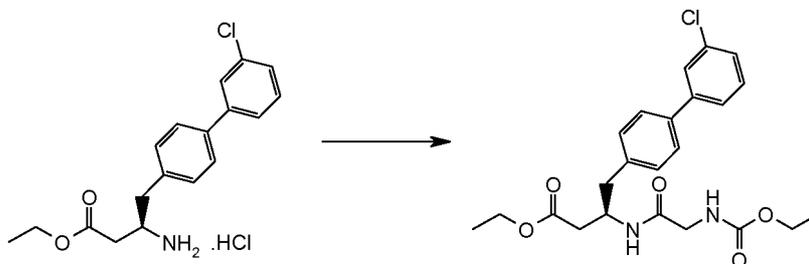
Tiempo de retención por HPLC = 1,31 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 414,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,63 (dd, J = 15,4, 5,6 Hz, 1 H), 2,72 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1 H), 2,86 - 2,99 (m, 2 H), 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 3 H), 7,68 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 4-13: Síntesis de (R,E)-4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo**



15 A (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (Compuesto intermedio 9-2: 87,6 mg, 0,183 mmol) se añade una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,456 ml, 1,825 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo. Se permite la agitación de una mezcla de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo, éster de monoetilo del ácido fumárico (33,4 mg, 0,220 mmol), EDCI (63,3 mg, 0,330 mmol), DIPEA (0,058 ml, 0,330 mmol) y HOAt (44,9 mg, 0,330 mmol) en DMF (1,8 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, y a continuación los productos se extraen con EtOAc. La fase orgánica se lava con NH<sub>4</sub>OH, HCl ac. 1 M y solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para dar el producto en bruto. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar (R,E)-4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo (72,9 mg); Tiempo de retención por HPLC = 1,40 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 506,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,58 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 16,4 Hz, J<sub>ax</sub> = 5,3 Hz, 1 H) 2,6 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 16,4 Hz, J<sub>bx</sub> = 5,1 Hz, 1 H) 2,88 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>ax</sub> = 8,1 Hz, 1 H) 3,03 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,3 Hz, 1 H) 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,56 - 4,64 (m, 1 H) 5,12 (A de AB, J = 12,1 Hz, 1 H) 5,18 (B de AB, J = 12,1 Hz, 1 H) 6,57 (d a, J = 9,1 Hz, 1 H) 6,77 (A de AB, J = 15,4 Hz, 1 H) 6,81 (B de AB, J = 15,4 Hz, 1 H) 7,19 (d a, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,47 (m, 10 H) 7,53 - 7,54 (m, 1 H).

30 **Ejemplo 4-14: Síntesis de (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(etoxicarbonilamino)acetamido)butanoato de etilo**

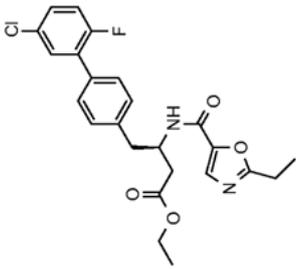
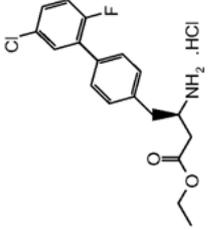
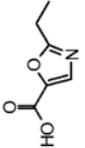


35 La agitación de una mezcla de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (173 mg, 0,488 mmol), ácido 2-(etoxicarbonilamino)acético (86 mg, 0,488 mmol), EDCI (140 mg, 0,732 mmol), DIPEA (0,128 ml, 0,732 mmol) y HOAt (100 mg, 0,732 mmol) en DMF (2,5 ml) se permite a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y a continuación el sólido precipitado se recoge en un embudo, se lava con H<sub>2</sub>O, y se seca a presión reducida para dar un producto en bruto. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar

## ES 2 587 447 T3

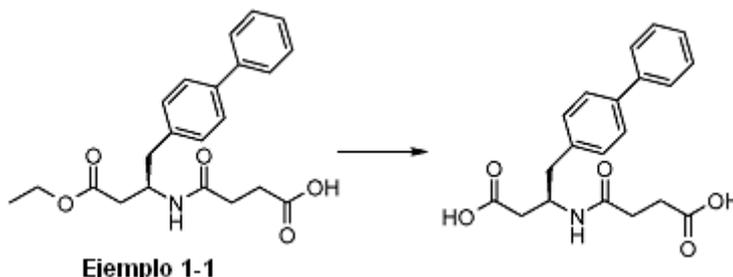
(R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(etoxicarbonilamino)acetamido)butanoato de etilo (161 mg); Tiempo de retención por HPLC = 1,16 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 447,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,50 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 16,2 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 5,3 Hz, 1 H) 2,54 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 16,2 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 5,3 Hz, 1 H) 2,89 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 7,8 Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 6,6 Hz, 1 H) 3,80 (d a, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 4 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 5,15 (s a., 1 H) 6,64 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,25 - 7,27 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,49 - 7,52 (m, 2 H) 7,55 - 7,56 (m, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 4-14:

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 4-15	 <p>Éster de etilo del ácido (R)-4-(5-(4-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(2-etil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butirico</p>	 <p><chem>CCOC(=O)C[C@H](N)Cc1ccc(cc1)-c2cc(F)c(Cl)cc2</chem> .HCl</p>	 <p>HATU, TEA, DMF/DCM, ta</p>	1,81 min. (A)	459,1

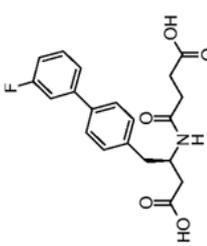
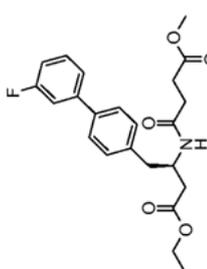
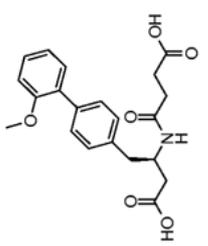
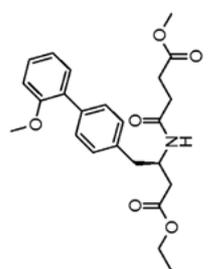
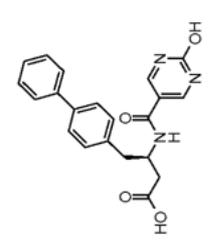
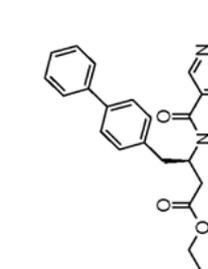
Ejemplo 4-15: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,20 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H) 1,33 (t,  $J = 7,7$  Hz, 3 H) 2,66 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H) 2,83 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2 H) 2,98 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2 H) 4,10 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H) 4,65 - 4,79 (m, 1 H) 7,14 (dd,  $J = 10,2, 8,7$  Hz, 1 H) 7,30 (ddd,  $J = 8,8, 4,1, 2,8$  Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 8,49 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H).

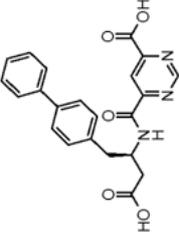
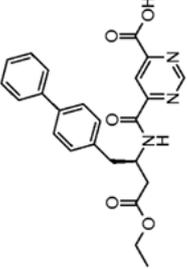
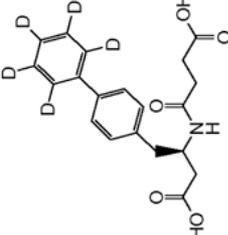
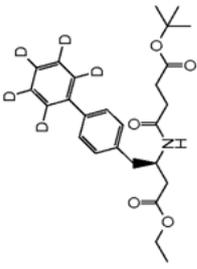
5 **Ejemplo 5-1: Síntesis de ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico**



10 A una solución de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (61,2 mg, 0,160 mmol) en THF (1,6 ml) y metanol (0,2 ml), se añade una solución acuosa de NaOH 1 M (0,638 ml, 0,638 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, la reacción se interrumpe con HCl acuoso 0,1 M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a presión reducida para dar ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico (54,9 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,33 minutos (condiciones A); EM ( $m + 1$ ) = 356,1; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,40-2,56 (m, 6 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 4,43 - 4,50 (m, 1 H) 7,29-7,32 (m, 3 H) 7,41 (t, 2 H,  $J = 7,7$  Hz) 7,53-7,60 (m, 4H).

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

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de Hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 5-2	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-2	NaOH ac., THF, MeOH, ta	0,69 min. (B)	374,0
Ejemplo 5-3	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-3	NaOH ac., THF, MeOH, ta	0,61 min. (B)	386,1
Ejemplo 5-4	 Ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(2-hidroxi-pirimidin-5-carbonil)-amino]-butírico	 Ejemplo 3-2	NaOH ac., THF, MeOH, TA	1,28 min. (A)	377,9

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de Hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 5-5	 <p>Ácido 6-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-carboxi-etilcarbamoyl)-pirimidin-4-carboxílico</p>	 <p>Ejemplo 3-1</p>	NaOH ac., THF, MeOH, TA	0,80 min. (B)	406,0
Ejemplo 5-6	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2',3',4',5',6'-d5-bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-7</p>	NaOH ac., THF, MeOH, 50 °C	0,68 min. (B)	361,2

Ejemplo 5-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,39-2,44 (m, 2 H) 2,46 - 2,55 (m, 4 H) 2,86 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>ax</sub> = 7,6 Hz, 1 H) 2,92 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,3 Hz, 1 H) 4,42 - 4,49 (m, 1 H) 7,01 - 7,06 (m, 1 H) 7,32 (d a, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2 H)

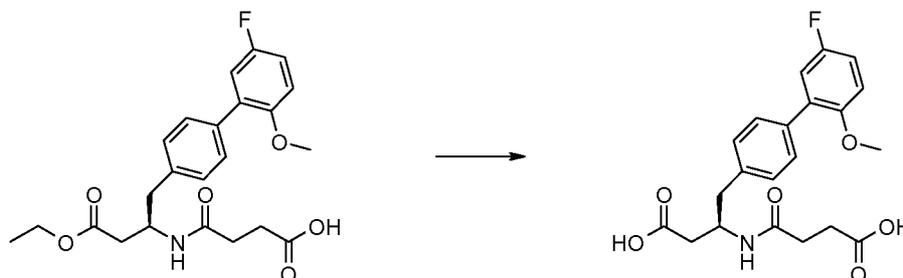
5 Ejemplo 5-3: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,40-2,52 (m, 6 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,44 - 4,47 (m, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 4 H) 7,39 - 7,41 (m, 2 H)

Ejemplo 5-4: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,46 - 2,59 (m, 2 H), 2,86 - 2,88 (m, 2 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 3 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 4 H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,64 (s a., 2 H) 12,24 (s a., 1 H).

10 Ejemplo 5-5: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 3 H), 7,41 - 7,45 (m, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 4 H), 8,33 (s, 1 H), 9,15 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 12,30 (s a., 1 H), 14,11 (s a., 1 H).

Ejemplo 5-6: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,39 - 2,55 (m, 6 H) 2,85 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>ax</sub> = 7,5 Hz, 1 H) 2,90 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,3 Hz, 1 H) 4,42 - 4,49 (m, 1 H) 6,86 - 6,92 (m, 1 H) 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,53 - 7,55 (m, 2 H).

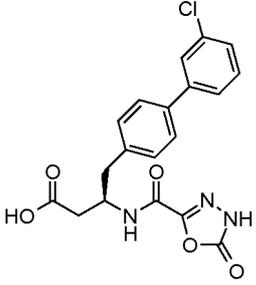
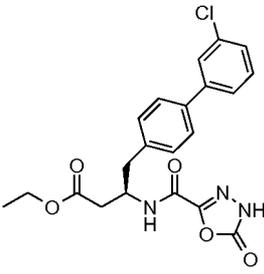
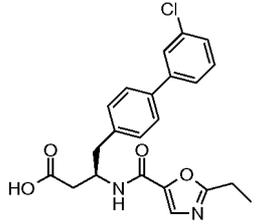
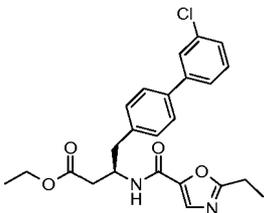
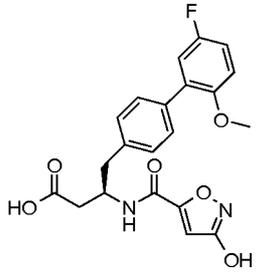
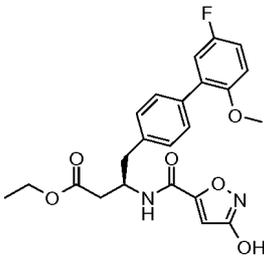
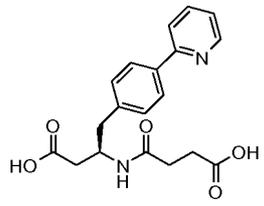
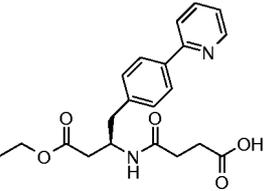
15 **Ejemplo 5-7: Síntesis de ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico**



20 A una solución de ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (Ejemplo 2-8: 83 mg, 0,192 mmol) en MeOH (2 ml) se añade NaOH 1 N (4 ml, 4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto en bruto se concentra a presión reducida para retirar MeOH y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN), y a continuación se liofiliza para dar ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (58 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,46 minutos (condiciones D); EM (m + 1) = 404,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,36 - 2,59 (m, 6 H) 2,84 (dd, J = 13,4, 6,3 Hz, 1 H) 2,91 (dd, J = 13,4, 6,3 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34 - 4,56 (m, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 3 H) 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2 H)

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 5-7:

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	LCMS-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 5-8	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-9	NaOH ac., MeOH, ta	1,52 min. (D)	420,1

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	LCMS-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 5-9	 <p>Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)butanoico</p>	 <p>Ejemplo 3-15</p>	NaOH ac., MeOH, ta	1,53 min. (D)	402,2
Ejemplo 5-10	 <p>Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etiloxazol-5-carboxamido)butanoico</p>	 <p>Ejemplo 4-3</p>	NaOH ac., MeOH, ta	1,60 min. (D)	413,3
Ejemplo 5-11	 <p>Ácido R-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)butanoico</p>	 <p>Ejemplo 4-7</p>	NaOH ac., MeOH, ta	1,37 min. (D)	415,1
Ejemplo de Referencia 5-12	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(4-piridin-2-il)fenil)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH ac., MeOH, ta	1,43 min. (D)	356,2

Ejemplo 5-8: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,36 - 2,60 (m, 6 H) 2,84 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, 1 H) 2,91 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,34 - 4,58 (m, 1 H) 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

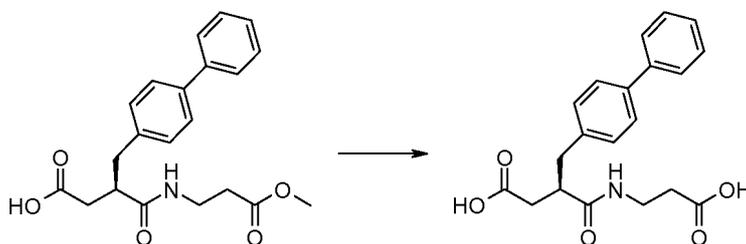
Ejemplo 5-9: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 2,84 (dd,  $J = 13,6, 8,3$  Hz, 1 H) 2,89 (dd,  $J = 13,6, 8,3$  Hz, 1 H) 4,40 - 4,55 (m, 1 H) 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,47 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 3 H) 7,70 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1 H) 8,95 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) 12,93 (s, 1 H).

5 Ejemplo 5-10: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H) 2,51 - 2,59 (m, 2 H) 2,80 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 4,41 - 4,56 (m, 1 H) 7,31 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,47 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 3 H) 7,70 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1 H) 8,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) 12,27 (s a., 1 H).

Ejemplo 5-11: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 2,64 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2 H) 2,97 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,58 - 4,73 (m, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 3 H) 7,27 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 7,42 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 8,71 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H).

10 Ejemplo 5-12: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 2,38 - 2,56 (m, 6 H) 2,85 (dd,  $J = 13,4, 7,3$  Hz, 1 H) 2,89 (dd,  $J = 13,4, 7,3$  Hz, 1 H) 4,40 - 4,52 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 3 H) 7,36 - 7,46 (m, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 3 H).

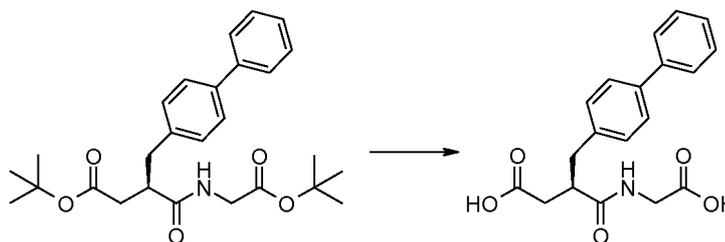
#### Ejemplo 6-1: Síntesis de ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-carboxietilamino)-4-oxobutanoico



15 A una solución de ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico (Compuesto intermedio 5: 22,1 mg, 0,060 mmol) en THF (0,6 ml) y metanol (0,1 ml), se añade NaOH 1 M acuoso (0,12 ml, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se añade NaOH 1 M acuoso adicional (0,12 ml, 0,12 mmol). La agitación de la mezcla de reacción se permite durante 30 minutos y se inactiva con 0,5 ml de HCl acuoso 1 M y 0,5 ml de solución salina saturada. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentra a presión reducida para dar ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-carboxietilamino)-4-oxobutanoico

20 (16,4 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,04 minutos (condiciones A); EM ( $m + 1$ ) = 356,1; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,13-2,31 (m, 3 H) 2,59 - 2,65 (m, 1 H) 2,81 - 2,90 (m, 2 H) 3,12 - 3,27 (m, 2 H) 7,26 (d, 2 H,  $J = 8$  Hz) 7,34 (t, 1 H,  $J = 7,4$  Hz) 7,45 (t, 2 H,  $J = 7,7$  Hz) 7,57 (d, 2 H,  $J = 8,1$  Hz) 7,63-7,65.

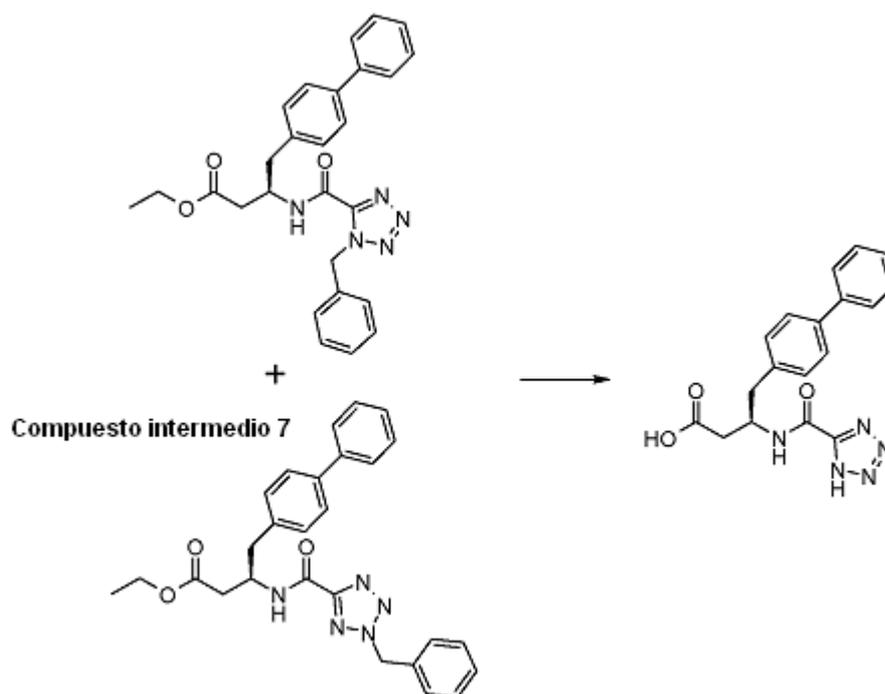
#### Ejemplo 7-1: Síntesis de ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-carboximetil-succinámico



25 La agitación de una solución de (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-terc-butoxi-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (Compuesto intermedio 6-1: 40 mg, 0,088 mmol) y TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (1,5 ml) se permite durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentra a presión reducida, y el residuo obtenido se suspende en DCM (0,5 ml) y heptano (2 ml), y se recoge en un embudo, dando ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-carboximetil-succinámico (9,6 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,26 minutos

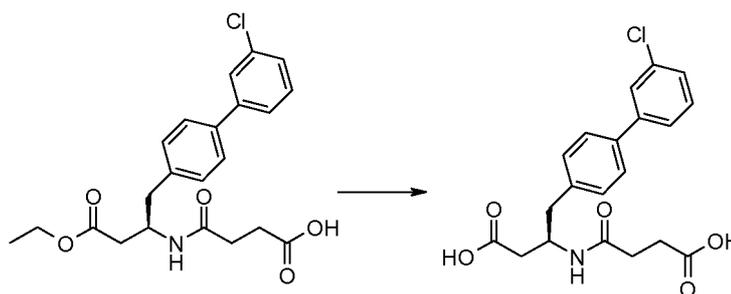
30 (condiciones A); EM ( $m + 1$ ) = 342,0; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 2,39 (dd,  $J = 16,67, 5,31$  Hz, 1 H) 2,63 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,14 (m, 2 H) 3,84 y 3,95 (AB, 2 H,  $J = 17,8$  Hz) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,40 (t,  $J = 7,71$  Hz, 2 H) 7,56 (dd,  $J = 19,96, 8,08$  Hz, 4 H).

#### Ejemplo 8-1: Síntesis de ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico



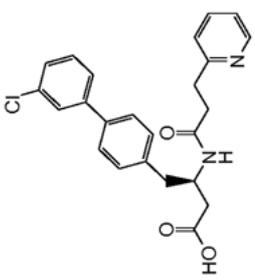
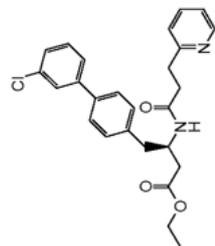
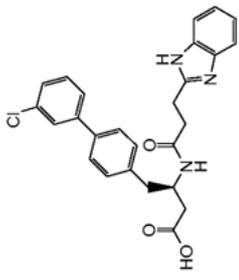
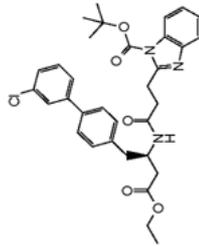
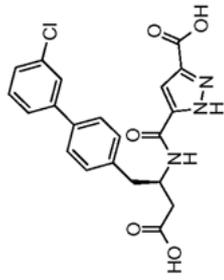
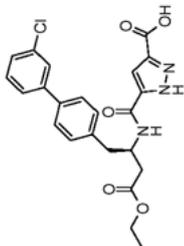
A una mezcla de éster de etilo del ácido (R)-3-[(1-bencil-1 H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y éster de etilo del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico (180 mg, 0,383 mmol) en EtOH (1 ml) y THF (1 ml) se añade LiOH 1 M (2 ml). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se acidifica con HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en MeOH y se hidrogena con un 10 % de Pd/C a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC en fase inversa para dar ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 1,18 minutos (condiciones D); EM (m + 1) = 352; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,56 (dd, J = 5,81, 15,92 Hz, 1 H), 2,67 (dd, J = 7,58, 15,92 Hz, 1 H), 2,85-2,99 (m, 2H), 4,55-4,64 (m, 1 H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 7,83, 7,83 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 9,28 (d, 8,84 Hz, 1 H), 12,28 (s, 1H).

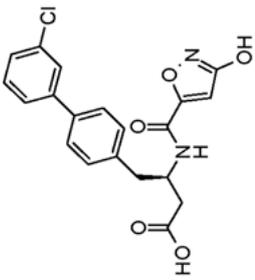
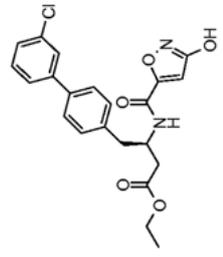
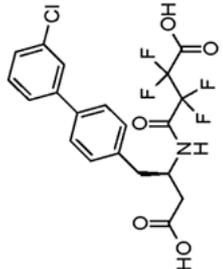
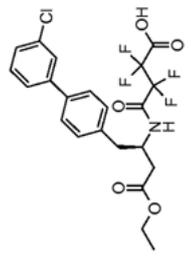
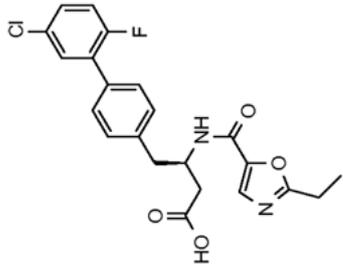
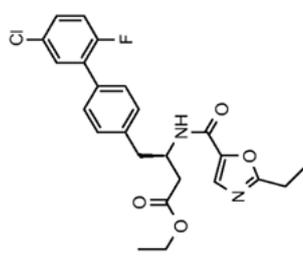
#### Ejemplo 9-1: Síntesis de ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



A una solución de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (Ejemplo 1-2: 110 mg, 0,263 mmol) en THF (2 ml) y metanol (0,2 ml), se añade una solución acuosa de NaOH 1 M (1,053 ml, 1,053 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se interrumpe con HCl acuoso 0,1 M, y la solución se diluye con DCM (15 ml) y la agitación se permite durante 1,5 horas. El sólido precipitado se recoge en un embudo, se lava con agua, DCM, heptano y a continuación con DCM en ese orden, y se seca a presión reducida hasta ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (66 mg). Tiempo de retención por HPLC = 0,87 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 390,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,39-2,55 (m, 6 H) 2,86 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>ax</sub> = 7,6 Hz, 1 H) 2,92 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,6 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,2 Hz, 1 H) 4,42 - 4,49 (m, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 3 H) 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 3 H) 7,60 (t, J = 1,8 Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 9-1:

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 9-2	 <p>Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-(piridin-2-il)propanamido)butanoico</p>	 <p>Ejemplo 3-6</p>	NaOH ac., THF, MeOH, TA	1,39 min. (A)	423,3
Ejemplo 9-3	 <p>Ácido (R)-3-(3-(1H-benzo[imidazol-2-il]propanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico</p>	 <p>Ejemplo 3-8</p>	NaOH ac., THF, MeOH, TA	1,50 min. (B)	462,3
Ejemplo 9-4	 <p>Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico</p>	 <p>Ejemplo 4-8</p>	NaOH ac., EtOH, 50 °C	1,09 min. (C)	428,2

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 9-5	 <p>Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-butírico</p>	 <p>Ejemplo 4-9</p>	NaOH ac., EtOH, ta	1,17 min. (C)	401,0
Ejemplo 9-6	 <p>Ácido N-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etil]-2,2,3,3-tetrafluoro-succinámico</p>	 <p>Ejemplo 1-4</p>	NaOH ac., EtOH, ta	1,16 min. (C)	462,2
Ejemplo 9-7	 <p>Ácido (R)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(2-etil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico</p>		NaOH ac., MeOH, ta	1,73 min. (D)	431,1

Ejemplo 9-2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,47 (A de ABX,  $J_{ab} = 15,7$  Hz,  $J_{ax} = 7,7$  Hz, 1 H) 2,54 (B de ABX,  $J_{ab} = 15,7$  Hz,  $J_{bx} = 5,8$  Hz, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 2,80 (A de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{ax} = 8,3$  Hz, 1 H) 2,92 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,7$  Hz,  $J_{bx} = 5,9$  Hz, 1 H) 3,17 - 3,21 (m, 2 H) 4,43 - 4,50 (m, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 3 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,51 - 7,54 (m, 3 H) 7,59 (t a,  $J = 1,9$  Hz, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 8,29 - 8,32 (m, 1 H) 8,61 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1 H).

- 5 Ejemplo 9-3: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 2,43 - 2,56 (m, 2 H) 2,71 - 2,91 (m, 4 H) 3,21 - 3,34 (m, 2 H) 4,39 - 4,46 (m, 1 H) 7,27 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H) 7,34 - 7,49 (m, 7 H) 7,55 - 7,56 (m, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H).

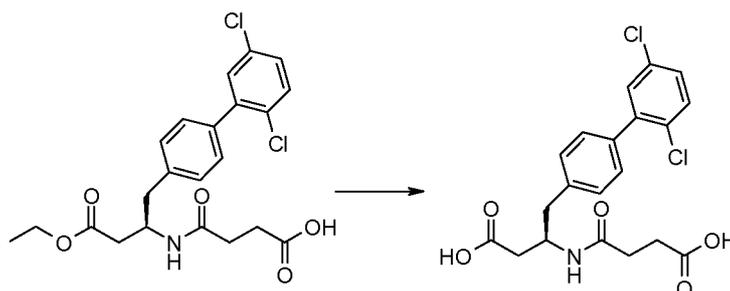
Ejemplo 9-4: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,46-2,60 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,34$  Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,34$  Hz, 3H), 7,69 (t, 1 H).

- 10 Ejemplo 9-5: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,75 - 2,99 (m, 1 H) 4,47 (d,  $J = 7,58$  Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,30 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,47 (t,  $J = 7,83$  Hz, 1 H) 7,63 (d,  $J = 8,08$  Hz, 2 H) 7,70 (t,  $J = 1,77$  Hz, 1 H) 8,80 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 11,69 (s, 1 H) 12,04 - 12,58 (m, 1 H).

Ejemplo 9-6: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 2,44-2,52 (m, 2H), 2,83-2,85 (d,  $J = 6,82$  Hz, 2H), 4,29-4,38 (m, 1 H), 7,28-7,30 (d,  $J = 8,34$  Hz, 2H), 7,40-7,43 (t,  $J = 7,83$  Hz, 1 H), 7,62-7,65 (m, 3H), 7,71-7,72 (t,  $J = 1,77$  Hz, 1 H), 9,42-9,45 (M, 1H), 12,32 (s, 1H).

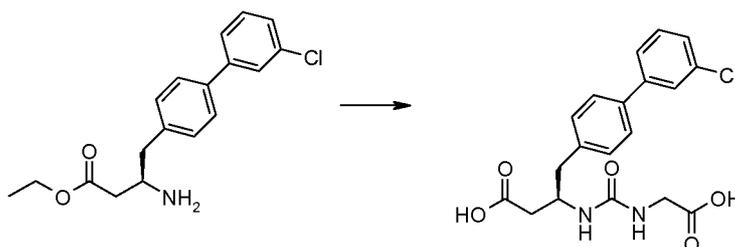
- 15 Ejemplo 9-7: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H) 2,66 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H) 2,83 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2 H) 2,98 (dd,  $J = 13,6, 7,8$  Hz, 1 H) 3,03 (dd,  $J = 14,7, 6,8$  Hz, 1 H) 4,61 - 4,80 (m, 1 H) 7,13 (dd,  $J = 18,9, 10,1$  Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H).

#### Ejemplo 10: Síntesis de ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



- 20 A una solución de ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (Ejemplo 1-6: 106 mg, 0,234 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,1 ml), se añade una solución acuosa de NaOH 1 M (1,406 ml, 1,406 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4,5 horas, la reacción se interrumpe con HCl acuoso 0,1 M (3 ml), y los productos se extraen con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a presión reducida. El producto bruto se tritura en DCM. Los precipitados se recogen en un embudo, se lavan con DCM, y se secan a presión reducida para dar ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (64,0 mg) en forma de un sólido de color blanco; Tiempo de retención por HPLC = 1,24 minutos (condiciones A); EM ( $m + 1$ ) = 424,07; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,38-2,42 (m, 2 H) 2,45 - 2,57 (m, 4 H) 2,87 (A de ABX,  $J_{ab} = 13,6$  Hz,  $J_{ax} = 7,6$  Hz, 1 H) 2,95 (B de ABX,  $J_{ab} = 13,6$  Hz,  $J_{bx} = 6,1$  Hz, 1 H) 4,44 - 4,51 (m, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 6 H) 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H).

- 30 Ejemplo 11-1: Síntesis de Ácido (R)-3-(3-carboximetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



A una solución del Compuesto intermedio 8-1 (90 mg, 0,254 mmol) e isocianatoacetato de etilo (Compuesto

intermedio 16-1: 39,4 mg, 0,305 mmol) en DMF (3 ml) se añade piridina (2,93 g, 37,1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se usa directamente en la siguiente etapa.

- 5 A continuación, expresivo mencionado anteriormente se disuelve en EtOH (1 ml) y se añade NaOH 1 N (3 ml, 3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se acidifica con HCl 1 N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada que a continuación se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (+0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas da el compuesto del título; Tiempo de retención por HPLC = 0,98 minutos (condiciones C); EM 391,3
- 10 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 2,34 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 5,56 Hz, 2H), 4,04-4,12 (m, 1 H), 6,15 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1 H), 7,48 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 3H), 7,71 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 12,32 (s a., 2H).

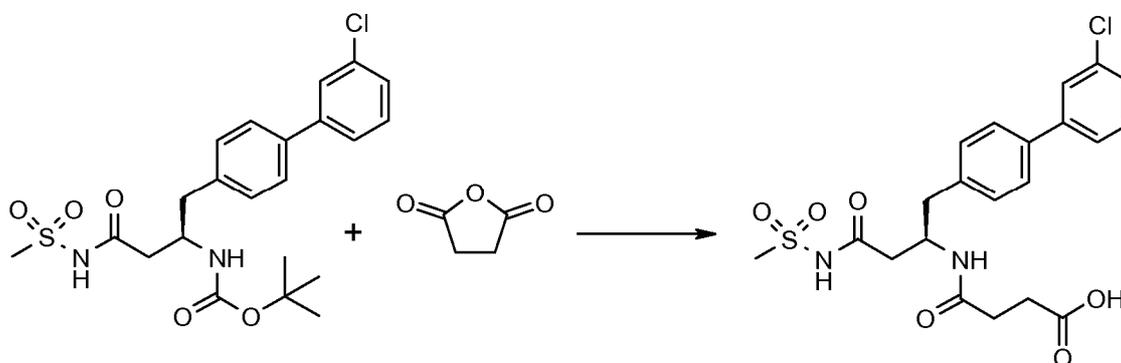
**Ejemplo 12-1: Ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico**



- 15 A una suspensión del material de partida (Ejemplo 4-12) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se añade NaOH (2 ml, 6,00 mmol) y la mezcla se agita hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se acidifica a pH < 4 y se purifica por HPLC (de un 15 % a un 60 % de acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con un 0,1 % de TFA) para dar ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico (80 mg).

- 20 Tiempo de retención por HPLC = 0,95 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 386,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 3 H), 7,68 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 9,31 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 12,32 (s a., 1 H).

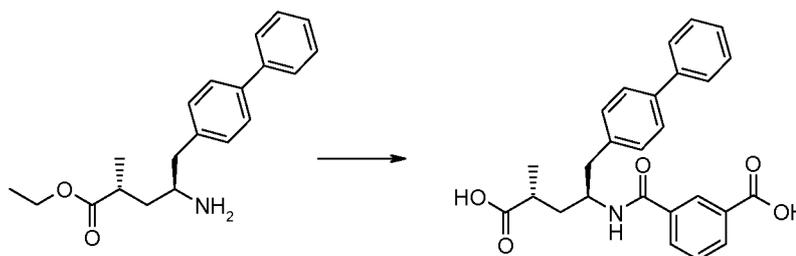
**Ejemplo 13-1: Ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxopropil]-succinámico**



- 25 El éster de terc-butilo del ácido de [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (Compuesto intermedio 26: 150 mg, 0,321 mmol) se trata con HCl 4 M en dioxano. Después de su agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra al vacío. A este residuo en DCM (2 ml) se añaden anhídrido succínico (48,2 mg, 0,482 mmol) y trietilamina (0,112 ml, 0,803 mmol). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC en fase
- 30

inversa (SunFire C18, un 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) para dar ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (63 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,32 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 467; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,22-2,29 (m, 2 H), 2,32-2,54 (m, 4 H), 2,77 (d, 2 H, J = 6,82 Hz), 3,17 (s, 3 H), 4,31 (dt, 1 H, J = 7,33, 13,9 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,08 Hz), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H, J = 7,83 Hz), 7,62 (d, 3 H, J = 8,34 Hz), 7,70 (t, 1 H, J = 2,02 Hz), 7,89 (d, 1 H, J = 8,34 Hz), 11,70 (s, 1 H), 12,04 (s, 1 H).

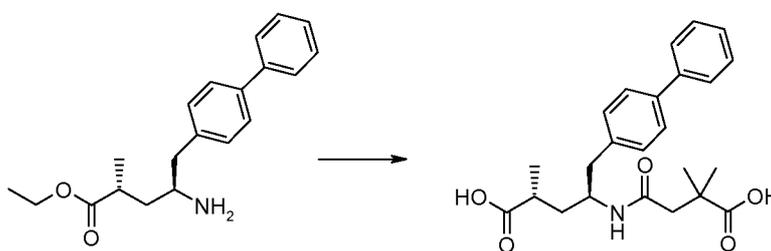
#### Ejemplo 14-1: Síntesis de ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butil)-isofталámico



A una mezcla de clorhidrato de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 29: 70 mg, 0,201 mmol) y éster de metilo del ácido 3-clorocarbonilbenzoico (0,302 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) se añade piridina (0,5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Los disolventes se retiran a presión reducida y se añade acetato de etilo. La solución se lava con HCl 1 M acuoso y solución salina saturada y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando cloruro de metileno para proporcionar ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butil)-isofталámico.

A continuación, a una solución de ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butil)-isofталámico (0,287 mmol) en etanol (10 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (1,2 ml, 1,12 mmol) y la mezcla se agita a 50-60 °C durante 5 horas. El etanol se retira a presión reducida y se añade agua. La solución se acidifica con HCl 1 M y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua (0,1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butil)-isofталámico. Tiempo de retención por HPLC = 1,05 minutos (condiciones F); EM 432,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,60 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,86 (m, 2H), 4,27 (m, 1 H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,34 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,55-7,66 (m, 5H), 8,01-8,07 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,46 Hz, 1 H).

#### Ejemplo de Referencia 15-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-3-metil-butirilamino)-2-metil-pentanoico



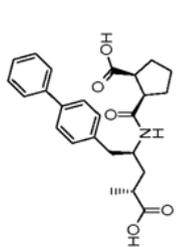
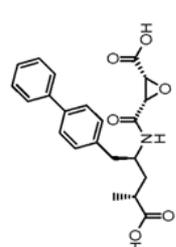
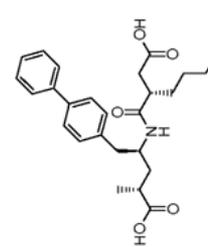
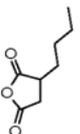
Una solución de clorhidrato de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 29: 100 mg, 0,287 mmol) y 3,3-dimetil-dihidro-furano-2,5-diona (0,431 mmol) en cloruro de metileno/piridina a 1:1 (1,4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo obtenido se usa directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

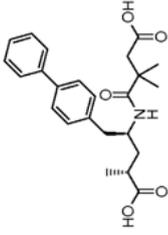
A continuación, a una solución del residuo obtenido (0,287 mmol) en etanol (10 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (2 ml, 6,97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl 1 M acuoso, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua (0,1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-3-metil-butirilamino)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención por

## ES 2 587 447 T3

HPLC = 1,03 minutos (condiciones F); EM 412,4 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,97-1,07 (m, 9H), 1,32 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 2,25 (c, 2H), 2,45 (m, 1 H), 2,64-2,74 (m, 2H), 3,91 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 (t, 1 H), 7,45 (t, 2H), 7,56 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,88 (s, ancho, 1H).

5 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 15-1 con reactivos y condiciones apropiados:

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 15-2	 Ácido (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi butilcarbamoil)-ciclopentanocarboxílico		NaOH ac., EtOH, TA	1,09 min. (F)	424,4
Ejemplo de Referencia 15-3	 Ácido (2R,3S)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-oxirano-2-carboxílico		NaOH ac., EtOH, 60 °C	0,87 min. (F)	398,3
Ejemplo de Referencia 15-4	 Ácido (S)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-heptanoico	 Piridina usada como disolvente	NaOH ac., EtOH, TA	1,28 min. (F)	440,3

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo de Referencia 15-5	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(3-carboxi-2,2-dimetilpropanamido)-2-metilpentanoico</p>	 Piridina usada como disolvente	NaOH ac., EtOH, TA	1,13 min. (F)	412,3

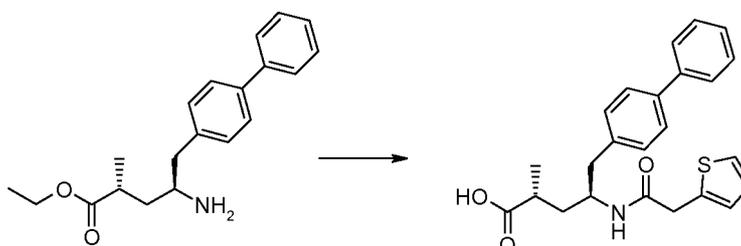
Ejemplo 15-2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeCN- $d_3$ )  $\delta$  ppm 1,07 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 1,47 (m, 1 H), 1,61 (m, 2H), 1,73-1,95 (m, 4H), 2,45 (m, 1 H), 2,73-2,96 (m, 5H), 4,06 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 8,72 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,35 (t, 1 H), 7,45 (t, 2H), 7,57 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 2H).

5 Ejemplo de Referencia 15-3: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,02 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,45 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 (t, 1 H), 7,45 (t, 2H), 7,59 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

10 Ejemplo de Referencia 15-4: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,88 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,43 (m, 7H), 1,90 (m, 1 H), 2,24 (dd, J = 6,69 Hz, 6,57 Hz, 1 H), 2,39 (dd, J = 7,58 Hz, 7,58 Hz, 1 H), 2,57 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 4,15 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,57 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 15-5: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,02 (m, 9H), 1,31 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1 H), 2,68 (m, 2H), 3,91 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 0,76 Hz, 1,14 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H).

#### Ejemplo 16-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico

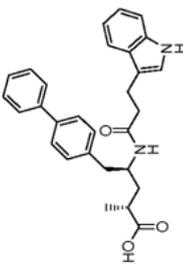
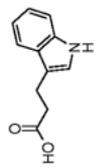
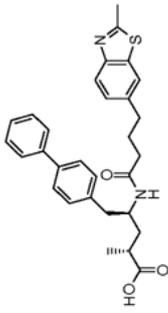
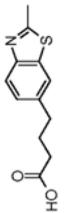
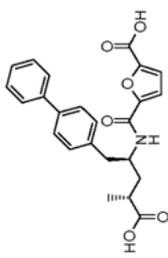
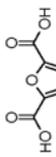


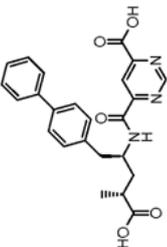
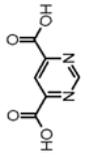
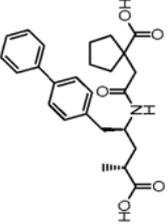
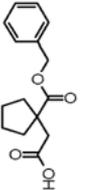
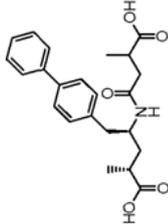
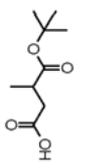
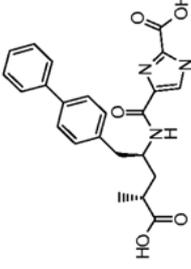
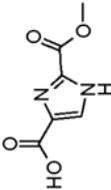
15

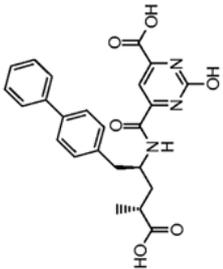
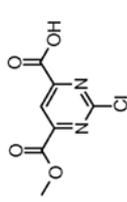
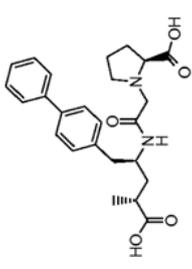
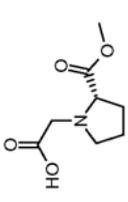
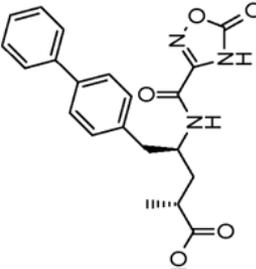
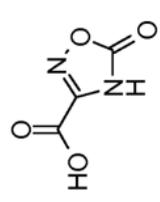
20 A una solución de ácido tiofen-2-il-acético (0,144 mmol) en DMF (5 ml) se añade HATU (0,216 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añade clorhidrato de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (compuesto intermedio 29: 0,144 mmol) y trietilamina (0,359 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y la mezcla se lava con HCl 1 M acuoso y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira a presión reducida para dar éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico que se usa directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

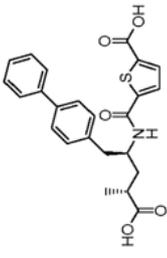
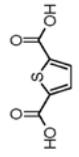
25 A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico (0,287 mmol) en etanol (10 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (2 ml, 6,97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl 1 M acuoso, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua (0,1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico. Tiempo de retención por HPLC = 1,23 minutos (condiciones F); EM 408,3 (M+1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,50 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,72 (dd, J = 7,71 Hz, 7,58 Hz, 1 H), 2,84 (dd, J = 5,81 Hz, 5,66 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 1,26 Hz, 2H), 4,20 (m, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 7,21 (m, 3H), 7,32 (m, 1 H), 7,42 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

35 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al del ejemplo 16-1 con reactivos y condiciones apropiados:

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 16-2	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-1H-indol-3-il-propionilamino)-2-metil-pentanoico</p>		NaOH ac., EtOH, TA	1,31 min. (F)	455,4
Ejemplo 16-3	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butirilamino]-pentanoico</p>	 <p>Compuesto intermedio 32</p>	NaOH ac., EtOH, TA	1,26 min. (F)	501,3
Ejemplo 16-4	 <p>Ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-furan-2-carboxílico</p>	 <p>EDIC y HOBT usados en lugar de HATU</p>	NaOH ac., EtOH, 60 °C	1,18 min. (F)	422,3

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 16-5	 Ácido 6-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-4-carboxipentan-2-ilcarbamoyl)pirimidin-4-carboxílico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH ac., EtOH, TA	1,24 min. (F)	434,2
Ejemplo de Referencia 16-6	 Ácido 1-(2-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-4-carboxipentan-2-ilamino)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico	 Compuesto intermedio 34	NaOH ac., EtOH, TA	1,25 min. (F)	438,3
Ejemplo de Referencia 16-7	 Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-butirilamino)-2-metil-pentanoico	 Compuesto intermedio 33	NaOH ac., EtOH, TA	0,98 min. (F)	398,4
Ejemplo 16-8	 Ácido 4-(((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoyl)-1 H-imidazol-2-carboxílico	 Compuesto intermedio 38	NaOH ac., EtOH, TA	0,98 min. (A)	422,3

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 16-9	 <p>Ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-2-hidroxi-pirimidin-4-carboxílico</p>	 <p>Compuesto intermedio 37</p>	NaOH ac., EtOH, TA	1,04 min. (A)	450,3
Ejemplo 16-10	 <p>Ácido (S)-1-[(1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil]-metil-pirrolidin-2-carboxílico</p>	 <p>Compuesto intermedio 40</p>	NaOH ac., THF, TA	1,05 min. (A)	439,2
Ejemplo 16-11	 <p>Ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)pentanoico</p>	 <p>Compuesto intermedio 41</p>	NaOH ac., MeOH, TA	1,83 min. (G)	396,2

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 16-12	 <p>Acido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-tiofeno-2-carboxílico</p>	 <p>EDIC y HOBt usados en lugar de HATU</p>	NaOH ac., EtOH, 60 °C	1,17 min. (A)	438.3

Ejemplo 16-2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 1,54-1,70 (m, 2H), 2,09 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 3,06 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,47 (m, 1 H), 7,25 (t, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,60 (t, 2H), 7,69 (t, 2H), 7,7 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,33 Hz, 2H).

5 Ejemplo 16-3: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,18 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,50 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 2,14 (m, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,70 (m, 1 H), 2,79 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 5,43 Hz, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 7,21 (m, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,01 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 9,22 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 16-4: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,60 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,84 (m, 2H), 4,23 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 3,66 Hz, 1 H), 7,28 (m, 3H), 7,33 (t, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,08, 2H), 8,43 (d, J = 8,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 16-5: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,72 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,85 (dd, J = 7,45 Hz, 6,19 Hz, 1 H), 2,96 (dd, J = 7,96 Hz, 8,08 Hz, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 7,30 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,33 (s, 1 H), 9,03 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 14,16 (s, 1H).

15 Ejemplo de Referencia 16-6: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,53 (m, 7H), 1,96 (m, 3H), 2,55 (m, 3H), 2,74 (dd, J = 7,83 Hz, 7,71 Hz, 1 H), 2,84 (dd, J = 6,95 Hz, 6,06 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 7,30 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,56 (m, 2H).

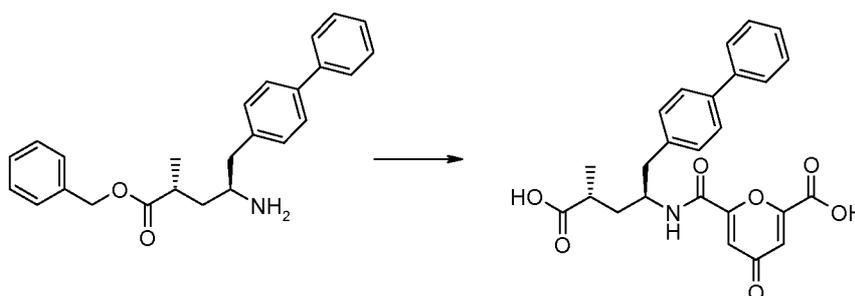
20 Ejemplo de Referencia 16-7: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,08 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,07, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 8,21 Hz, 8,21 Hz, 1 H), 2,52 (dd, J = 6,19 Hz, 6,32 Hz, 1 H), 2,69 (dd, J = 6,95 Hz, 7,83 Hz, 1 H), 2,81 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (m, 2H).

Ejemplo 16-8: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,06-1,08 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,58-1,65 (m, 1 H), 1,82-1,89 (m, 1 H), 2,38-2,45 (m, 1 H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,89-2,94 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,67 (s, 1 H), 7,89-7,91 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H).

25 Ejemplo 16-9: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ): ppm 1,16-1,18 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,71 - 1,78 (m, 1 H), 2,00-2,07 (m, 1 H), 2,52-2,59 (m, 1 H), 2,92-2,94 (m, 2H), 4,36-4,44 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 3 H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 5H), 8,61-8,63 (d, J = 9,53, 1H). Ejemplo 16-10: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,34 - 1,46 (m, 1 H) 1,86 (ddd, J = 13,64, 9,60, 4,04 Hz, 2 H) 1,91 - 2,06 (m, 2 H) 2,26 - 2,36 (m, 1 H) 2,43 (td, J = 4,74, 2,65 Hz, 1 H) 2,70 (dd, J = 13,39, 7,33 Hz, 1 H) 2,75 - 2,85 (m, 1 H) 3,04 (d, J = 10,36 Hz, 1 H) 3,82 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 3,96 - 4,10 (m, 2 H) 4,23 (s a., 1 H) 7,27 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,35 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,46 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 8,36 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 16-11: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,64 - 1,75 (m, 1 H) 2,00 (ddd, J = 14,0, 10,0, 3,8 Hz, 1 H) 2,48 - 2,63 (m, 1 H) 2,86 - 2,91 (m, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 4 H) 7,37 - 7,43 (m, 3 H) 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) Ejemplo 16-12: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,57 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,84 (m, 2H), 4,18 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,33 (t, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,57 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 3,92 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 3,92 Hz, 1 H).

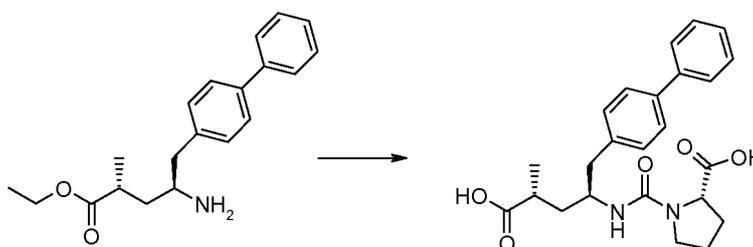
**Ejemplo 17: Síntesis de ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico**



40 A una solución de ácido 4-oxo-4H-piran-2,6-dicarboxílico (99 mg, 0,535 mmol) en DMF (10 ml) se añade HOBt (98 mg, 0,643 mmol) y EDCI (123 mg, 0,643 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, a esto se le añade clorhidrato del éster de bencilo del ácido

(2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 30: 200 mg, 0,535 mmol) y trietilamina (0,224 ml, 1,61 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución salina saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10-100 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) para eluir el producto, ácido 6-((1S,3R)-3-benciloxi-carbonil-1-bifenil-4-ilmetil-butilcarbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico. EM 540,2 (M+1). A continuación, a una solución de ácido 6-((1S,3R)-3-benciloxi-carbonil-1-bifenil-4-ilmetil-butilcarbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (100 mg, 0,185 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añade BCl<sub>3</sub> (65,1 mg, 0,556 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se acidifica a pH 2-3 con HCl 1 M acuoso y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución salina saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10-100 % de MeCN/agua (0,1 % de TFA) para eluir el producto. Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico. EM 450,1 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ ppm 1,07 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,59 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 4,19 (m, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,08 Hz, 6,57 Hz, 3H), 7,45 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 8,72 Hz, 1 H).

**Ejemplo 18-1: Síntesis de ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico**



20

A una mezcla a 1:1 agitada vigorosamente de cloruro de metileno/8 % de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (30 ml) a 0 °C se añade trifosgeno (114 mg, 0,384 mmol). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 5 minutos, se añade clorhidrato de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 29: 400 mg, 1,15 mmol) y la agitación continua durante 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico.

25

A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico (1,15 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añade éster de metilo del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (1,15 mmol) y diisopropiletilamina (2,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lava con HCl 1 M acuoso y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando hexano/cloruro de metileno para eluir el producto.

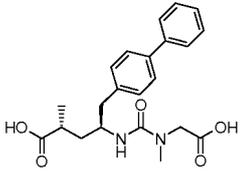
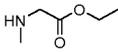
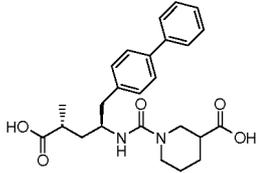
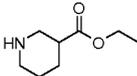
30

A continuación, a una solución del residuo obtenido (0,287 mmol) en etanol (10 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (2 ml, 6,97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl 1 M acuoso, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua (0,1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico. Tiempo de retención por HPLC = 0,97 minutos (condiciones F); EM 425,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,03 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,43 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,86 (m, 3H), 2,09 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,84 (m, 1 H), 6,00 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 (t, 1 H), 7,45 (t, 2H), 7,57 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,20, 2H).

35

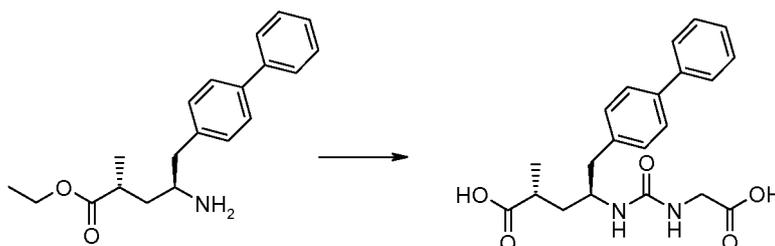
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al del ejemplo 18-1 con reactivos y condiciones apropiados:

40

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 18-2	 <p>Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboximetil-3-metil-ureido)-2-metil-pentanoico</p>	 Trietilamina en lugar de diisopropiletil amina	NaOH ac., EtOH, TA	0,94 min. (F)	399,3
Ejemplo 18-3	 <p>Ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-piperidin-3-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, TA	1,15 min. (F)	439,3

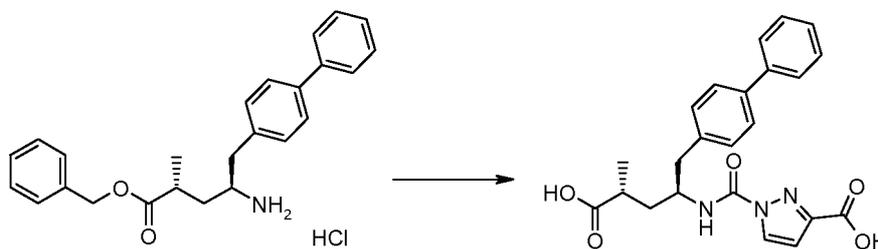
5 Ejemplo 18-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,70 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,78 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 3,81 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 (t, 1 H), 7,45 (t, 2H), 7,56 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,20 Hz, 2H). Ejemplo 18-3: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,05 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,22 (m, 1 H), 1,39-1,58 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 4H), 3,79 (t, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 6,28 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 7,34 (t, 1 H), 7,44 (t, 2H), 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,20 Hz, 2H).

#### Ejemplo 19: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboximetil-ureido)-2-metil-pentanoico



10  
15 A una mezcla de clorhidrato de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 29: 50 mg, 0,161 mmol) e éster de etilo del ácido isocianato-acético (0,161 mmol) en DMF (8 ml) se añade piridina (0,161 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina saturada y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar el producto de éster. Este se usa en la siguiente reacción de hidrólisis.

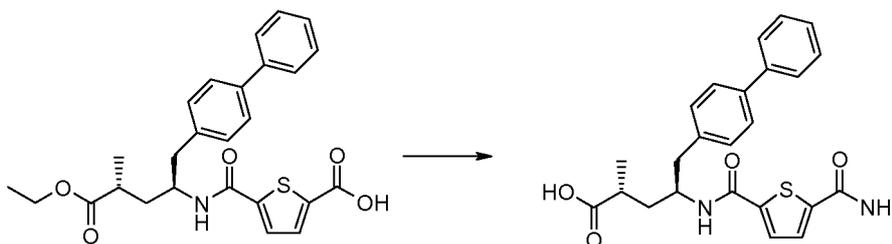
20 A continuación, a una solución del residuo obtenido (0,287 mmol) en etanol (10 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (2 ml, 6,97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl acuoso 1 M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua (0,1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-piperidin-2-carboxílico. Tiempo de retención por HPLC = 0,91 minutos (condiciones F); EM 385,4 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,15 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,40 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,81 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 1,89 Hz, 2H), 4,00 (m, 1 H), 7,32 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,59 (m, 2H).

**Ejemplo 20: Síntesis de ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico**

5 A una mezcla a 1:1 agitada vigorosamente de cloruro de metileno/8 % de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (6 ml) a 0 °C se añade trifosgeno (18 mg, 0,061 mmol). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 5 minutos, se añade clorhidrato del éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 30: 75 mg, 0,183 mmol) y la agitación continúa durante 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar éster de bencilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico.

10 A continuación, a una solución de ácido 1 H-pirazol-3-carboxílico (20,5 mg, 0,183 mmol) en DMF (1 ml) se añade diisopropiletilamina (0,032 ml, 0,183 mmol). Después de 15 min, se añade una solución del éster de bencilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico mencionado anteriormente en DMF (1 ml) gota a gota y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN a un 100 % de MeCN (0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona el ácido 1-((1S,3R)-3-benciloxicarbonil-1-bifenil-4-ilmetil-butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

15 A continuación, una solución de ácido 1-((1S,3R)-3-benciloxicarbonil-1-bifenil-4-ilmetil-butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (60 mg, 0,117 mmol) en EtOAc (10 ml) se hidrogena sobre un 10 % de Pd/C (40 mg) a 101 kPa durante 5 horas. El catalizador se filtra a través de Celite y el producto filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN a un 100 % de MeCN (0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-1 H-pirazol-3-carboxílico. Tiempo de retención por HPLC = 0,96 minutos (condiciones F); EM 422,0 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,78 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,45 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,33 (t, 1 H), 7,43 (t, 2H), 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 9,09 Hz, 1 H).

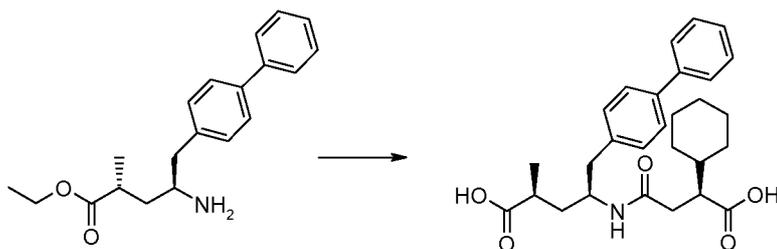
**25 Ejemplo 21: ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico**

30 A una solución de ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butilcarbamoil)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 26: 115 mg, 0,247 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se añade diisopropiletilamina (63,8 mg, 0,494 mmol), seguido de adición gota a gota de una solución de cloroforniato de isobutilo (33,7 mg, 0,247 mmol) en THF (0,1 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añade hidróxido amónico (0,3 ml de 14,8 M). Se permite que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y a continuación se añade HCl 1 M acuoso (3 ml). La mayor parte del THF se retira a presión reducida y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida para dar éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico. EM 465,3 (M+1).

35 A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (115 mg, 0,248 mmol) en etanol (8 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (0,866 ml, 0,866 mmol) y la mezcla se agita a 50 °C durante 3,5 horas. El etanol se retira a presión reducida y se añade agua al residuo. La solución resultante se acidifica con HCl 1 M acuoso y el

precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El sólido se purifica mediante HPLC preparativa usando un 50 % de MeCN/agua para eluir el producto. Las fracciones apropiadas se liofilizan para dar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico. EM 437,2 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ ppm 1,09 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,57 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,84 (m, 2H), 4,18 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,57 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,33, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,06 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 12,07 (s, ancho, 1 H).

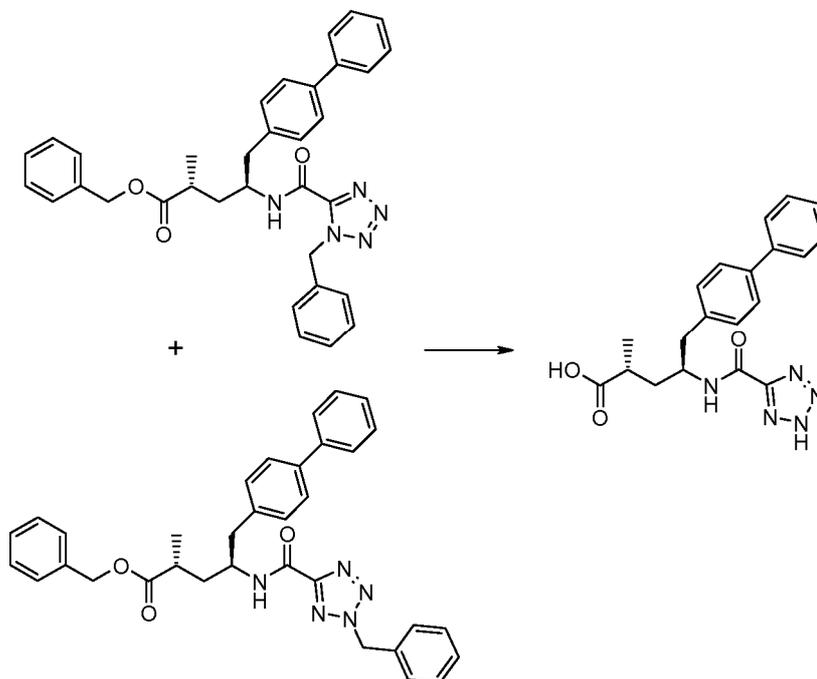
**Ejemplo de Referencia 22: Síntesis de ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-((S)-3-carboxi-3-ciclohexil-propionilamino)-2-metil-pentanoico**



10 A una solución de éster de 1-metilo del ácido (S)-2-ciclohexil-succínico (0,144 mmol) en DMF (5 ml) se añade HATU (0,216 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añade clorhidrato del éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (0,144 mmol) y trietilamina (0,359 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y la mezcla se lava con HCl 1 M acuoso y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se  
15 retira a presión reducida para dar el producto de éster que se usa directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

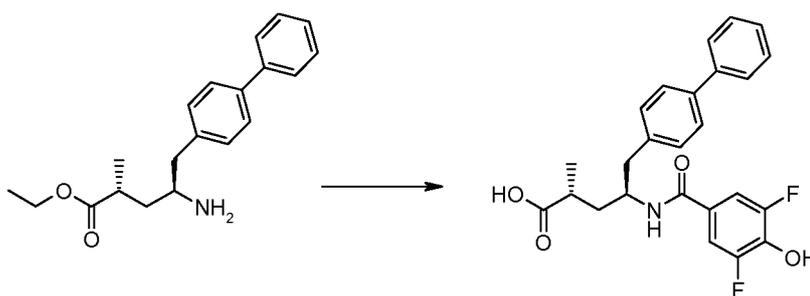
A continuación, a una solución del producto de éster obtenido (0,287 mmol) en etanol (10 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (2 ml, 6,97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl acuoso 1 M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se  
20 retira a presión reducida. El residuo se purifica, y los diastereómeros se separan, mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua (0,1 % de TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-((S)-3-carboxi-3-ciclohexil-propionilamino)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención por HPLC = 1,21 minutos (condiciones F); EM 466,4 (M+1).

**Ejemplo 23: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico**



Una mezcla del Compuesto intermedio 31: éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (126 mg, 0,225 mmol) en MeOH se hidrogeno con un 10 % de Pd/C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC en fase inversa para dar ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico. Tiempo de retención por HPLC = 1,16 minutos (condiciones H); EM 380,0 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1 H), 2,40-2,50 (m, 1 H), 2,80-2,95 (m, 2H), 4,22-4,34 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 7,83, 7,83 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 10,23 Hz, 2H), 7,61-7,64 (2H, m), 9,16 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 12,03, (s, 1 H).

#### Ejemplo 24: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico



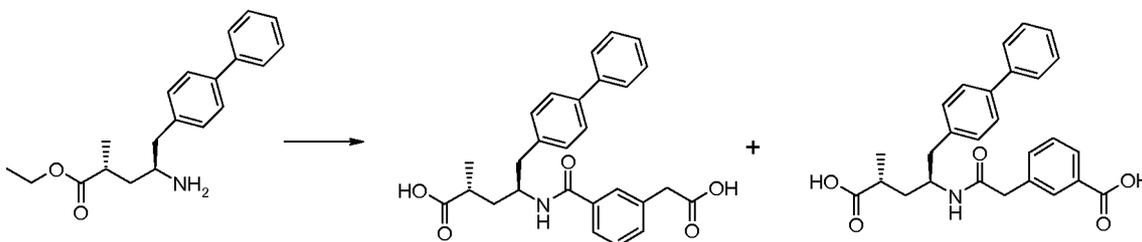
A una solución de sal de clorhidrato de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (200 mg, 0,58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y DMF (2 ml) a t.a se añade ácido 3,5 difluoro-4-metoxi benzoico (108 mg, 0,58 mmol), seguido de una adición de TEA (0,32 ml, 2,3 mmol) y HATU (262 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 4 horas y se inactiva con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a presión reducida. El material obtenido se purifica mediante placas de cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/heptano = 3/2) para dar 265 mg de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico.

A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico (125 mg, 0,260 mmol) en DCM (2,6 ml) se añade lentamente BBr<sub>3</sub> (2,60 ml, 2,60 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agita durante 18 horas a t.a. La reacción se interrumpe con MeOH, se diluye con EtOAc, se lava con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se

seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra a presión reducida. El material obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (7 % de MeOH en DCM) para dar 100 mg de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico. A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico (30 mg, 0,064 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente se añade NaOH 1 M acuoso (4 ml, 4,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora la reacción se interrumpe con HCl 1 M acuoso (4 ml, 4,0 mmol). La mezcla se concentra a presión reducida y se filtra para retirar la sal de NaCl. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (7 % de MeOH en DCM) para dar 17,1 mg de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención por HPLC = 1,56 minutos (condiciones G); EM 440 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*3) δ ppm 1,19 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,55 (ddd, J = 14,27, 10,74, 3,79 Hz, 1 H) 1,90 - 1,96 (m, 1 H) 2,54 - 2,71 (m, 1 H) 2,91 (dd, J = 6,69, 3,16 Hz, 2 H) 4,25 - 4,43 (m, 1 H) 6,49 (d, J = 9,60 Hz, 2 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 3 H) 7,49 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,67 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 2 H).

**Ejemplo 25-1: Síntesis de Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboximetil-benzoilamino)-2-metil-pentanoico y**

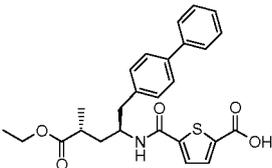
**15 Ejemplo 25-2: Síntesis de Ácido 3-(((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-metil]-benzoico**



A una solución del Compuesto intermedio 29 (100 mg, 0,287 mmol), Compuesto intermedio 21 (57 mg, 0,316 mmol), EDCI (71,6 mg, 0,374 mmol) y HOBt (50,5 mg, 0,374 mmol) en DMF (3 ml) se añade trietilamina (116 mg, 0,159 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 hrs. Cualquier material insoluble se retira por filtración y el disolvente se retira a presión reducida.

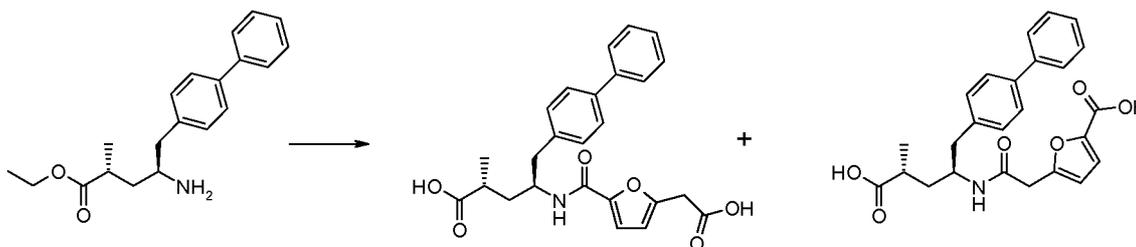
A continuación, el residuo mencionado anteriormente se disuelve en EtOH (8 ml) y se añade NaOH 1 N (1,27 ml, 1,27 mmol). La mezcla se agita a 50 °C durante 5 h y a continuación el disolvente se retira a presión reducida. Se añade agua (5 ml) y la mezcla se acidifica con HCl 1 N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (0,1 % de TFA) para eluir los productos, ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboximetil-benzoilamino)-2-metil-pentanoico, Tiempo de retención por HPLC = 1,02 minutos (condiciones C); EM 446,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,08 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,58 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,79-2,90 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,25 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,40 (m, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,57 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) y ácido 3-(((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil)-metil]-benzoico, Tiempo de retención por HPLC = 1,03 minutos (condiciones C); EM 446,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,05 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 3,94 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,32-7,50 (m, 7H), 7,61 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,80 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

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

Ejemplo n.º	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 26	 <p>Ácido 5-(((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-butilcarbamoil)-tiofeno-2-carboxílico</p>	Ejemplo 16-12	1,23 min. (F)	466,3

**Ejemplo** **26-1:** Síntesis de **Ácido**  
**(2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y**

**Ejemplo** **26-2:** Síntesis de **Ácido**  
**5-[[[(1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil]-metil]-furano-2-carboxílico**



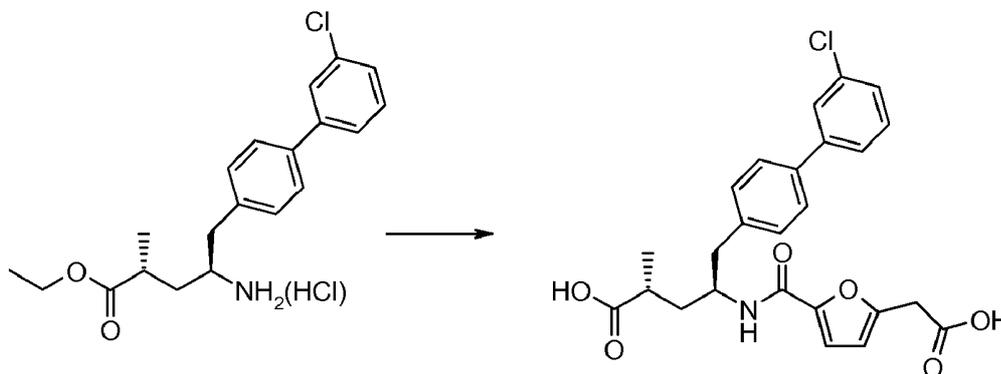
Los compuestos del título se preparan de forma análoga al Ejemplo 25-1 y Ejemplo 25-2 usando los Compuestos intermedios 29 y 36.

10 **Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico**, Tiempo de retención por HPLC = 1,13 minutos (condiciones A); EM 436,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,55 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,19 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,33 (t, 1 H), 7,44 (t, 2H), 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

15 **Ácido 5-[[[(1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-butilcarbamoil]-metil]-furano-2-carboxílico**, Tiempo de retención por HPLC = 1,03 minutos (condiciones A); EM 436,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,36 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,67-2,78 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,97 (m, 1 H), 6,30 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 (t, 1 H), 7,45 (t, 2H), 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

**Ejemplo** **28:** **Ácido**  
**(2R,4S)-4-[(5-Carboximetil-furano-2-carbonil)-amino]-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico**

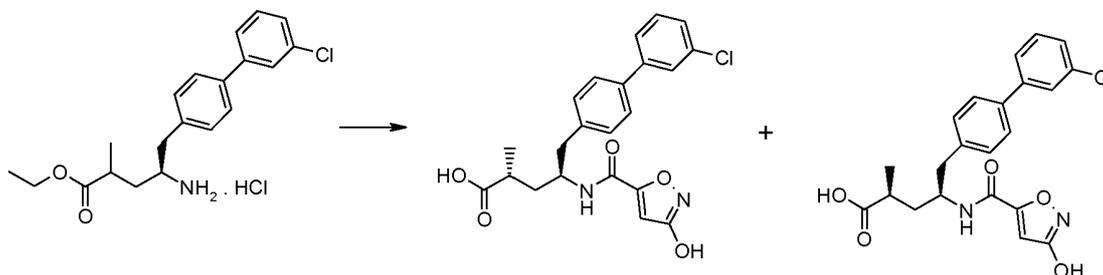
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 26-1 y Ejemplo 26-2 usando los Compuestos intermedios 36 y 39.



25 Tiempo de retención por HPLC = 1,37 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 470,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,55 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,76-2,88 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,19 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,28 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,39 (m, 1 H), 7,46 (t, 2H), 7,59-7,63 (m, 3H), 7,69 (m, 1 H), 8,09 (d, J = 8,84 Hz, 1 H)

**Ejemplo** **29-1:** Síntesis de **Ácido**  
**(2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y**

**Ejemplo 29-2: Síntesis de Ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico**



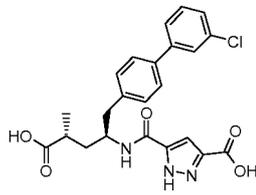
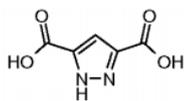
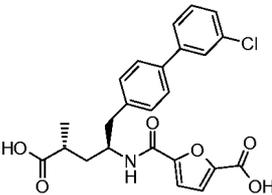
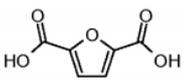
5 A una solución de ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 19) (74,6 mg, 0,578 mmol), HATU (264 mg, 0,694 mmol) en DMF (3 ml) se añade piridina (0,14 ml, 1,735 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añade clorhidrato de éster de etilo del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (Compuesto intermedio 39) (200 mg, 0,578 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Cualquier material insoluble se filtra y el producto filtrado se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (0,1 % de TFA). La mezcla diastereomérica se purifica adicionalmente mediante HPLC quiral en una columna Chirapak IA usando heptano/etanol (80:20) (0,1 % de TFA) para eludir cada diastereómero, éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y éster de etilo del ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico.

15 A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (73 mg, 0,16 mmol) en etanol (4 ml) se añade NaOH 1 N (2 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidifica con HCl 1 N y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de un 10 % de MeCN/agua a un 100 % de MeCN (0,1 % de TFA) para dar (ácido 2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico; Tiempo de retención por HPLC = 1,05 minutos (condiciones A): EM 429,1 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 (d, 3 H) 1,58 (ddd, J = 13,89, 9,98, 4,42 Hz, 1 H) 1,87 (ddd, J = 13,71, 9,66, 3,92 Hz, 1 H) 2,41 (ddd, J = 9,54, 7,14, 4,55 Hz, 1 H) 2,82 (dd, J = 6,69, 3,41 Hz, 2 H) 4,10 - 4,24 (m, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 3 H) 7,70 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

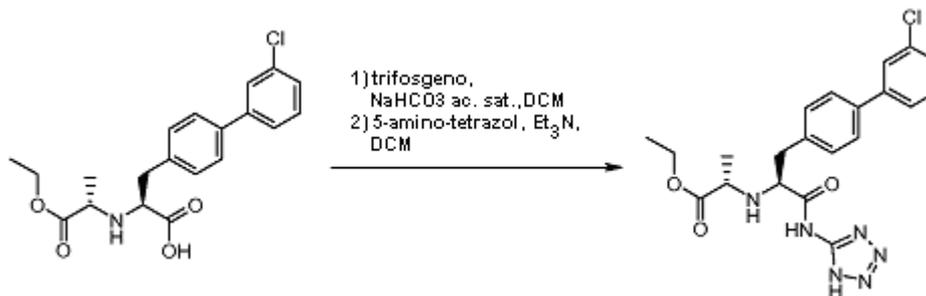
25 El segundo diastereómero, ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico se prepara a partir de la hidrólisis del éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico del mismo modo que en el ejemplo mencionado anteriormente; Tiempo de retención por HPLC = 1,17 minutos (condiciones A): EM 429,3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,55 (ddd, J = 13,64, 9,47, 3,92 Hz, 1 H) 1,96 (ddd, J = 13,83, 10,67, 4,80 Hz, 1 H) 2,32 (ddd, J = 9,09, 7,07, 5,05 Hz, 1 H) 2,86 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 3 H) 7,70 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 11,67 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al del ejemplo 29-1 con reactivos y condiciones apropiados:

35

Ejemplo n.º	Producto	Reactivos	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 30-1	 <p>Ácido 5-[(1S,3R)-3-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-butilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, TA	1,13 min. (C)	456,3
Ejemplo 30-2	 <p>Ácido 5-[(1S,3R)-3-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-butilcarbamoil]-furano-2-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, TA	1,00 min. (C)	456,1

**Ejemplo 31: Síntesis de éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico**



5

A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (Compuesto intermedio 42: 4,0 g, 10,84 mmol) en diclorometano (60 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) se añadió trifosgeno (1,90 g, 6,39 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se concentró parcialmente a presión reducida. El exceso de trifosgeno se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavo con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml). A la mezcla se añadió trietilamina (1,93 ml, 13,8 mmol) y 5-amino-1H-tetrazol (1,18 g, 13,84 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en diclorometano) para dar una mezcla del producto de isómero trans deseado y el isómero cis. El material obtenido se recristalizó a partir de CH<sub>3</sub>CN tres veces para dar éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,11 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (dd, 1H, *J* = 8,1, 13,7 Hz), 3,02 (dd, 1H, *J* = 5,8, 14,0 Hz), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 4,01 (dd, 2H, *J* = 7,1, 14,1 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,69 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 1,8 Hz); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 443; HRMS: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 442,1, encontrado 442,1; EA: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 56,95; H, 5,23; N, 18,97. Encontrado: C, 56,88; H, 5,07; N, 19,1.

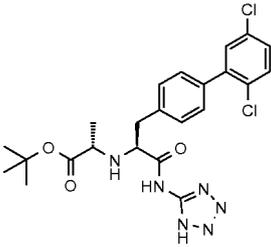
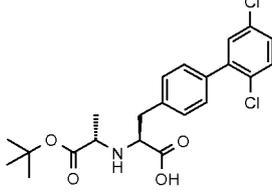
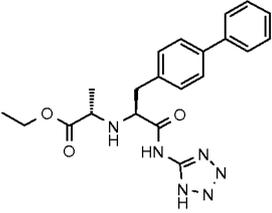
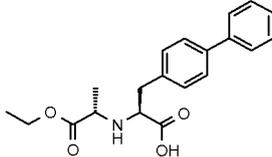
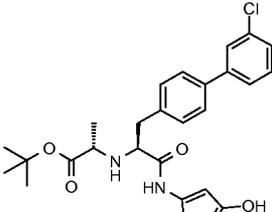
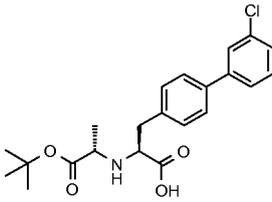
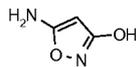
10

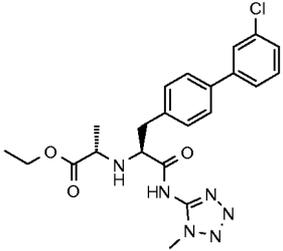
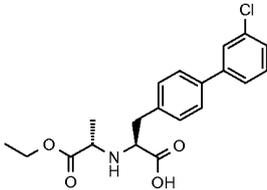
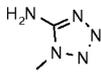
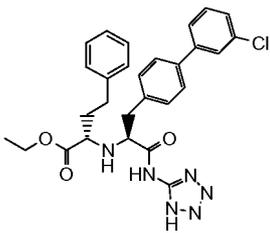
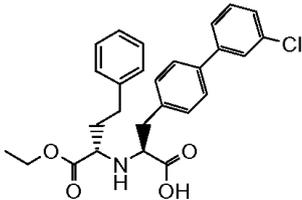
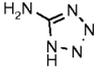
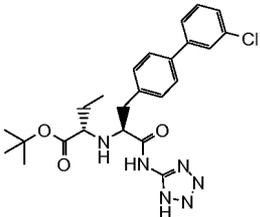
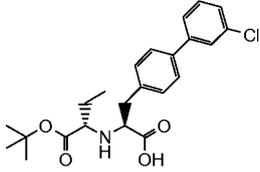
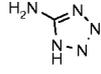
15

20

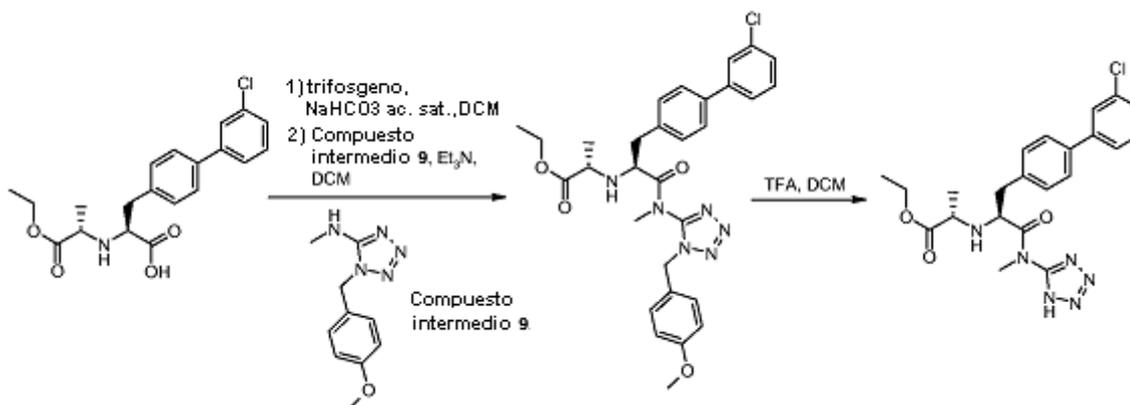
Tiempo de retención por HPLC quiral = 9,26 min. [condiciones: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4,6 x 100 mm); caudal = 1 ml/min.; eluyente: 20 % de EtOH (con un 0,1 % de TFA) en heptano].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al del ejemplo 31 con los compuestos intermedios apropiados:

Ejemplo n.º	Producto	Compuestos intermedios	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 31-1	 <p>Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico Compuesto intermedio 43 Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1,38 min (C)	505
Ejemplo 31-2	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-etoxi carbonil-etilamino)-propiónico Compuesto intermedio 43-1 Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1,55 min (I)	409
Ejemplo 31-3	 <p>Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico Y</p> 	1,48 min (J)	486

Ejemplo n.º	Producto	Compuestos intermedios	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
		5-amino-isoxazol-3-ol		
Ejemplo 31-4	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5- ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico Compuesto intermedio 42 Y</p>	1,12 min (J)	457
		 <p>1-metil-1H-tetrazol-5-ilamina</p>		
Ejemplo 31-5	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenil-butírico</p>	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-4-fenil-butírico Compuesto intermedio 43-2 Y</p>	1,47 min. (J)	533,4
		 <p>5-amino-1H-tetrazol</p>		
Ejemplo 31-6	 <p>Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-butírico</p>	 <p>Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-butírico Compuesto intermedio 43-3 Y</p>	1,27 (J)	485
		 <p>5-amino-1H-tetrazol</p>		

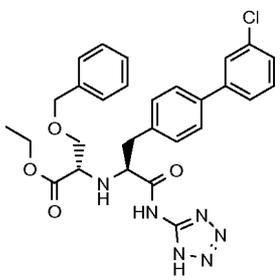
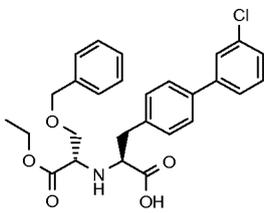
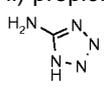
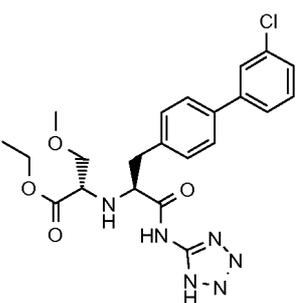
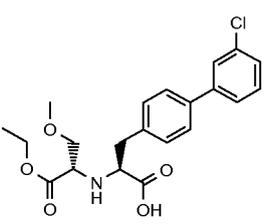
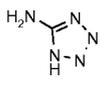
**Ejemplo 31-7. Éster de etilo del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino)-propiónico**



5 A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (Compuesto intermedio 42: 225 mg, 0,599 mmol) en diclorometano (4 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (1 ml) se añadió trifosgeno (178 mg, 0,599 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se concentró parcialmente a presión reducida. El exceso de trifosgeno se inactivó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (5 ml). A la mezcla se añadieron trietilamina (0,167 ml, 1,197 mmol) y [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (197 mg, 0,898 mmol) y se agitó a 45 °C durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de trietilamina (0,167 ml, 1,197 mmol) y [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metilamina (197 mg, 0,898 mmol) y se agitó a 45 °C durante 30 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en DCM) para dar éster de etilo del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil)-etilamino)-propiónico. EM:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) 577; Tiempo de retención por HPLC 1,36 min (Condiciones J para HPLC).

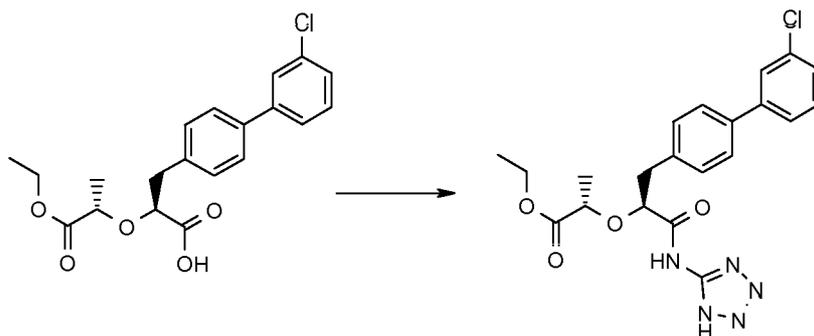
20 A continuación, el éster de etilo del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil)-etilamino)-propiónico (260 mg, 0,451 mmol) se disolvió en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) y agitó a 50 °C durante 12 horas y a 75 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar éster de etilo del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino)-propiónico. EM:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) 457; Tiempo de retención por HPLC 0,95 min (Condiciones J para HPLC).

25 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al del ejemplo 31 con los compuestos intermedios apropiados:

Ejemplo n.º	Producto	Compuestos intermedios	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo de Referencia 31-8	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Compuesto intermedio 44-1 Ácido (S)-2-((S)-2-benciloxi-1-etoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1,31 min (J)	549
Ejemplo de Referencia 31-9		 <p>Compuesto intermedio 44-2 Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-metoxi-etilamino)-propiónico</p>	1,29 min (I)	471
	<p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico</p>	<p>Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>		

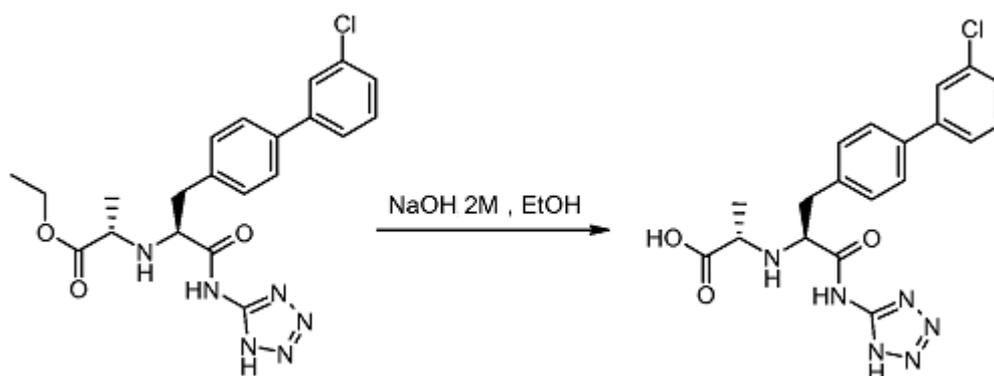
Referencia

5 **Ejemplo 31-10:** Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico



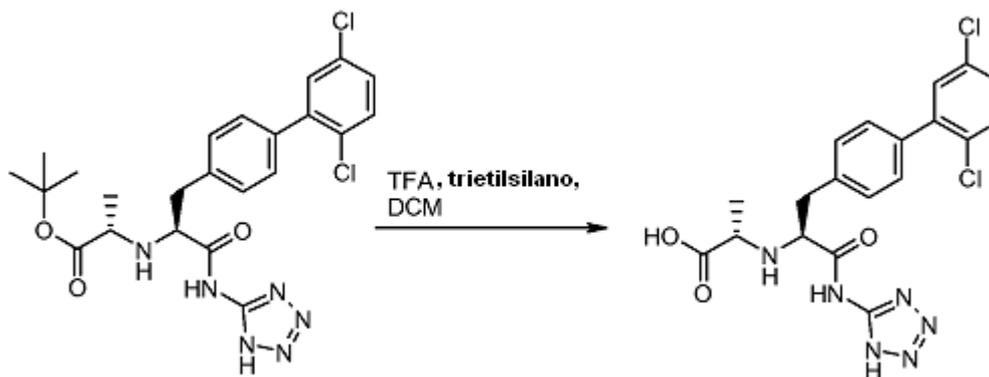
- 5 A una solución ácido de (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-propiónico (compuesto intermedio 45: 62 mg, 0,165 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió 5-aminotetrazol (38,0 mg, 0,447 mmol), DIPEA (0,086 ml, 0,494 mmol) y seguido por 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,060 ml, 0,387 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con solución salina saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentró. Tiempo de retención por HPLC = 0,99 minutos (condiciones J); EM (m + 1) = 444.

**Ejemplo 32-1: Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico**



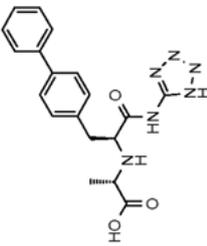
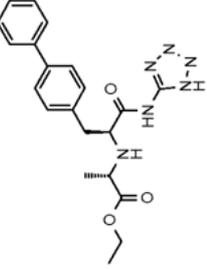
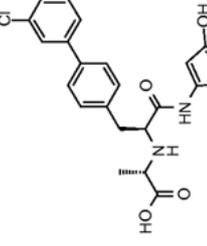
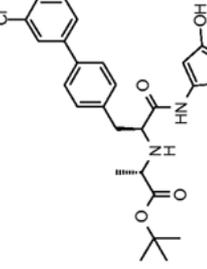
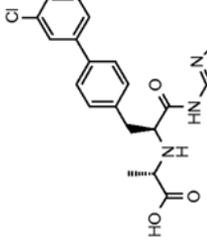
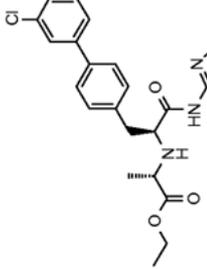
- 10 Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (Ejemplo 31: 100 mg, 0,226 mmol) se trató con NaOH acuoso 2 M (2 ml) y EtOH (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M para ajustar el pH a 1. El precipitado resultante se recogió por filtración. El material obtenido se cristalizó a partir de EtOH para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,15 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,94 (dd, 1H, *J* = 7,3, 13,7 Hz), 3,03 (dd, 1H, *J* = 6,3, 13,6 Hz), 3,26 (dd, 1H, *J* = 7,1, 13,9 Hz), 3,81 (dd, 1H, *J* = 6,9, 6,9 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,8, 1,8 Hz), 15,9 (s a, 1 H); EM: *m/z* (MH<sup>+</sup>) 415; HRMS: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 414,1, encontrado 414,1.
- Tiempo de retención por HPLC quiral = 13,17 min. [condiciones: Daicel CHIRALPAK IA 4,6 x 100 mm); caudal = 1 ml/min.; eluyente: 20 % de EtOH (con un 0,1 % de TFA) en heptano].

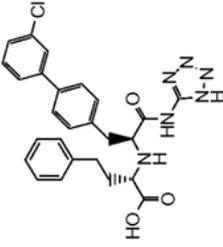
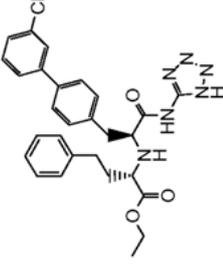
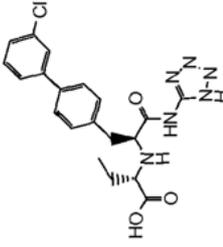
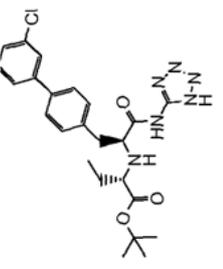
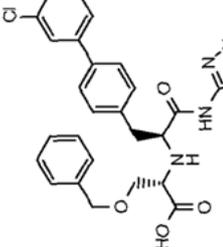
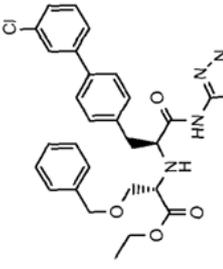
20 **Ejemplo 32-2: Ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico**

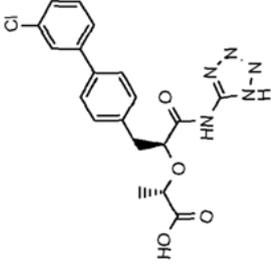
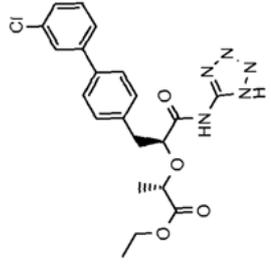


- A una solución de éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (Ejemplo 31-1: 103 mg, 0,204 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron TFA (1 ml) y trietilsilano (0,098 ml, 0,611 mmol). Después de agitar durante 8 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, eluyente: un 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN) para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA-*d*) δ 1,49 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 3,29 (dd, 1H, *J* = 7,6, 13,9 Hz), 3,42 (dd, 1H, *J* = 7,1, 14,2 Hz), 4,13 (dd, 1H, *J* = 7,1, 14,0 Hz), 4,62 (dd, 1 H, *J* = 7,3, 7,3 Hz), 7,37 (d, 1 H, *J* = 2,5 Hz), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, *J* = 4,3 Hz), 7,48 (dd, 1 H, *J* = 2,5, 8,6 Hz), 7,59 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 14,89 (s a, 1 H); Tiempo de retención por HPLC = 1,25 minutos (condiciones I); EM: *m/z* (MH<sup>+</sup>) 449.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al del ejemplo 32-1 o 32-2 con materiales de partida y condiciones apropiados:

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 32-3	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico Ejemplo 31-2</p>	LiOH 1 M, 2 M NaOH ac., EtOH, TA	1,28 min. (D)	381
Ejemplo 32-4	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico. Ejemplo 31-3</p>	TFA, tri-etililano, DCM, TA	1,30 min. (I)	430
Ejemplo 32-5	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico Ejemplo 31-4</p>	NaOH ac. 2 M, EtOH, TA	1,38 min. (I)	429

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo 32-6	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-5-ilcarbamoi]-etilamino]-4-fenil-butirico</p>	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-5-ilcarbamoi]-etilamino]-4-fenil-butirico Ejemplo 31-5</p>	NaOH ac. 2 M, EtOH, TA	0,82 min. (J)	505
Ejemplo 32-7	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-5-ilcarbamoi]-etilamino]-butirico</p>	 <p>Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-5-ilcarbamoi]-etilamino]-butirico Ejemplo 31-6</p>	TFA, DCM, TA	0,42 min. (J)	429
Ejemplo de Referencia 32-8	 <p>Ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-5-ilcarbamoi]-etilamino]-propionico</p>	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-5-ilcarbamoi]-etilamino]-propionico Ejemplo de Referencia 31-8</p>	NaOH ac. 2 M, EtOH, TA	1,35 min. (I)	521

Ejemplo n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones de hidrólisis	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Ejemplo de Referencia 32-9	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)propionamilo]-etoxi]-propiónico</p>	 <p>Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)propionamilo]-etoxi]-propiónico Ejemplo 31 - 10</p>	NaOH ac. 2 M, MeOH, TA	1,09 min (I)	416

Ejemplo 32-3: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 3,20 (d, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 3,73-3,87 (s a, 1 H), 4,25-4,38 (s a, 1 H), 7,33-7,38 (m, 1 H), 7,36 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,45 (dd, 2H,  $J = 7,4, 7,4$  Hz), 7,60-7,66 (m, 4H).

Ejemplo 32-4: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d a, 3H,  $J = 4,8$  Hz), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,67-3,90 (m, 1H), 4,10-4,37 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,34 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H,  $J = 7,8, 7,8$  Hz), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 3H).

Ejemplo 32-5: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,35-1,43 (m, 3H), 3,13-3,34 (m, 2H), 3,35-3,95 (m, 1 H), 3,73 (s, 3H), 4,08-4,45 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,49 (dd, 1 H,  $J = 7,8, 7,8$  Hz), 7,62-7,75 (m, 4H).

Ejemplo 32-6: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,67 - 1,90 (m, 2 H), 2,59 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2 H), 2,96 (dd,  $J = 13,6, 7,3$  Hz, 1 H), 3,07 (dd,  $J = 13,6, 7,1$  Hz, 1 H), 3,11 - 3,17 (m, 1 H), 3,78 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 5 H),

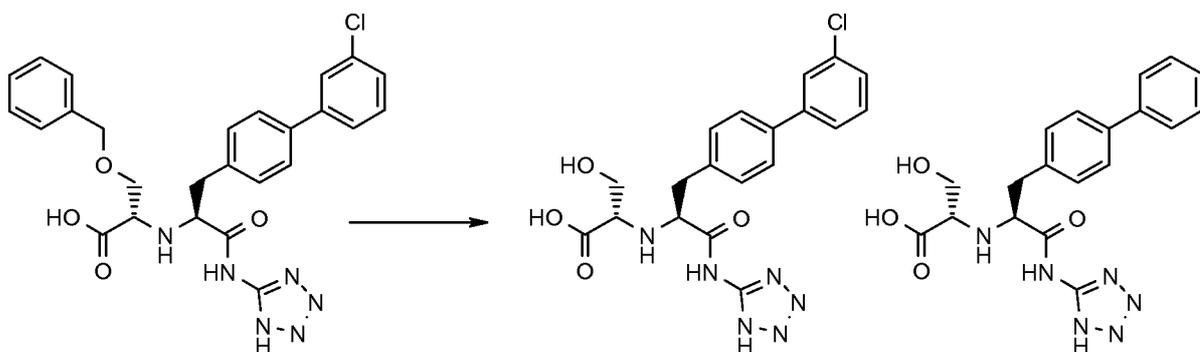
10 7,33 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 3 H), 7,68 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 12,02 (s a., 1 H), 15,89 (s a., 1 H).

Ejemplo 32-7: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 3,08 - 3,27 (m, 2 H), 3,56 (s a., 3 H), 4,16 (s a., 1 H), 7,34 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,41 (ddd,  $J = 7,8, 2,0, 1,0$  Hz, 1 H), 7,47 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,61 (dt,  $J = 8,0, 1,5, 1,1$  Hz, 1 H), 7,64 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,68 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 12,27 (s a., 1 H), 16,09 (s a., 1 H).

15 Ejemplo de Referencia 32-8: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,97 (dd, 1H,  $J = 7,1, 13,6$  Hz), 3,07 (dd, 1H,  $J = 6,3, 13,6$  Hz), 3,47 (dd, 1H,  $J = 5,1, 5,1$  Hz), 3,58 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz), 3,87 (dd, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 4,41 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz), 4,46 (d, 1H,  $J = 12,1$  Hz), 7,22-7,36 (m, 7H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H,  $J = 7,8$  Hz), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,68 (t, 1 H,  $J = 1,8$  Hz). Ejemplo 32-9: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 2 H), 4,03 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 4,58 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 7,35 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,47 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 3 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 12,13 (s a., 1 H), 12,69 (s a., 1 H), 15,96 (s a., 1 H)

**Ejemplo de Referencia 32-10: Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico**

**Ejemplo 32-11: Ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico**



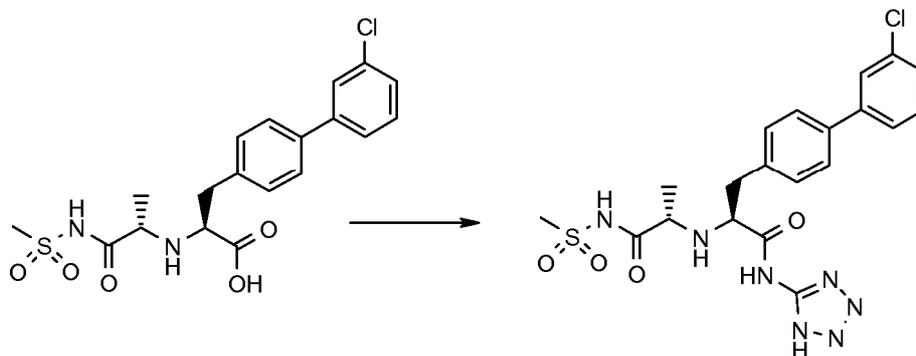
25 A una solución de éster de etilo del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (Ejemplo de Referencia 32-8: 47 mg, 0,090 mmol) en EtOAc (1 ml) y EtOH (1 ml) se añadió un 5 % de Pd-C (9,6 mg, 0,0045 mmol). El gas  $\text{H}_2$  se cargó con un globo y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, eluyente: un 0,1 % de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico y ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico.

35 Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico; RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,99-3,14 (m, 2H), 3,50-3,67 (m, 3H), 3,86-3,98 (m, 1 H), 7,34 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,58-7,70 (m, 4H)); Tiempo de retención por HPLC = 1,17 minutos (condiciones I); EM:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) 431.

Ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico; RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,18 (dd, 1H,  $J = 7,6, 13,4$  Hz), 3,24-3,36 (m, 1H), 3,66-3,87 (m, 3H), 4,17-4,37 (m, 1H), 7,32 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz),

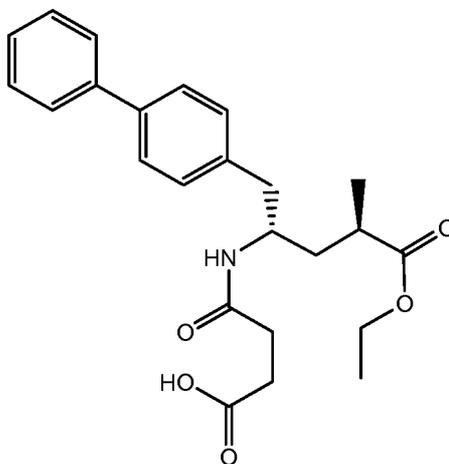
7,32-7,38 (m, 1H), 7,44 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,56-7,67 (m, 4H)); Tiempo de retención por HPLC = 1,00 minutos (condiciones I); EM:  $m/z$  ( $MH^+$ ) 397.

5 **Ejemplo de Referencia 33-1:**  
**(S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-N-(1H-tetrazol-5-il)-propionamida**



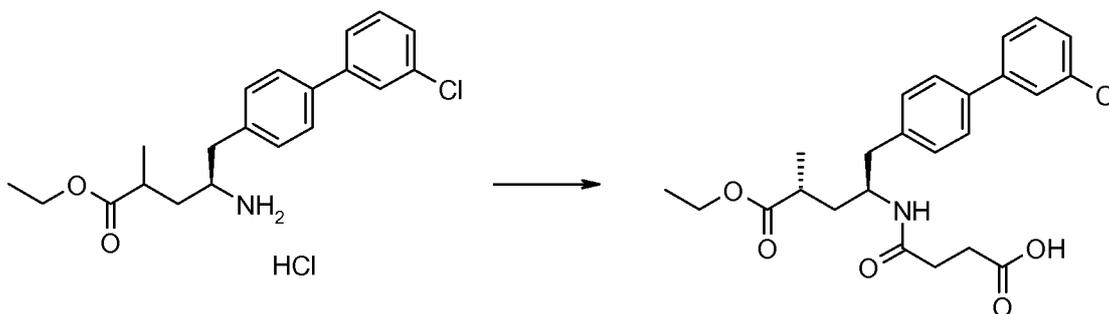
10 El Ejemplo de Referencia 33-1 se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 31 usando el Compuesto intermedio 46 como material de partida. RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6+TFA-d$ )  $\delta$  1,21 (d,  $J = 6,32$  Hz, 3H), 2,92-3,05 (m, 1 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 3,17 (s 3H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 3,82-3,95 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,08$  Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,47 (t,  $J = 7,83$  Hz), 7,60-7,61 (m, 3H), 7,68-7,22 (m, 1H)); Tiempo de retención por HPLC = 1,21 minutos (condiciones I); EM:  $m/z$  ( $MH^+$ ) 492.

**Ejemplo de Referencia 34: Éster de etilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico:**



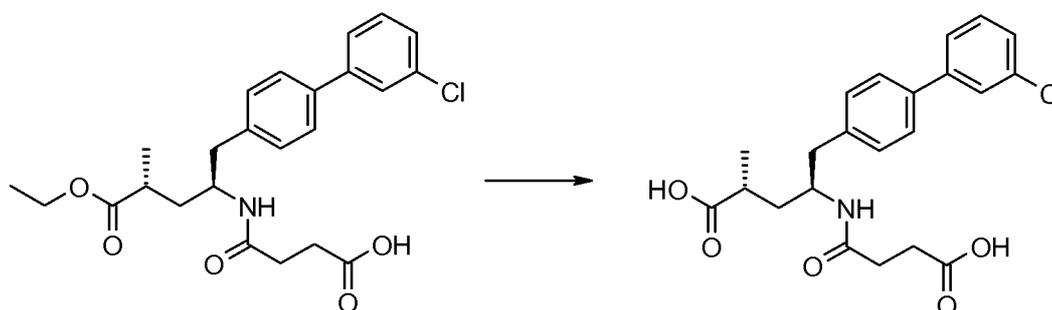
15 Este compuesto se preparó como se describe en el documento de patente US 5.217.996.

**Ejemplo de Referencia 35: Síntesis de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-propionilamino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico.**



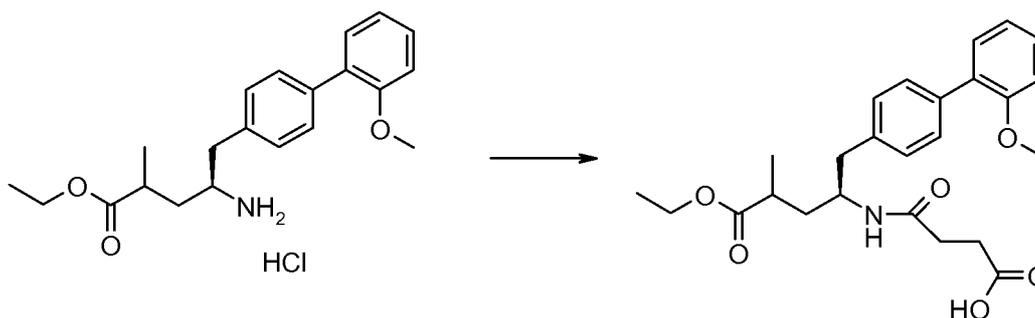
5 A una solución agitada de sal de ácido clorhídrico del éster de etilo del ácido (S)-4-Amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (200 mg, 0,52 mmol) y dihidrofurano-2,5-diona (68 mg, 0,68 mmol) en 8 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió piridina (0,17 ml, 2,1 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 3 con HCl 1 M. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna DAICEL CHIRALCEL OD-H 21 x 250 mm, 18 ml/min, 90 % de heptano 10 % de EtOH + 0,1 % de TFA), se recogió un pico a los 3,9 minutos, para dar 50 mg de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico. EM m/z 446,3 (M+H), 444,3 (M-H). LC/EM (Condiciones A): 1,52 min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,04-1,05 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,09-1,13 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,95-4,01 (c, J = 7,33 Hz, 14,40 Hz, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,46-7,50 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 3H), 7,70 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 7,75-7,77 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 12,08 (s a., 2H).

**Ejemplo de Referencia 36: Síntesis de ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico**



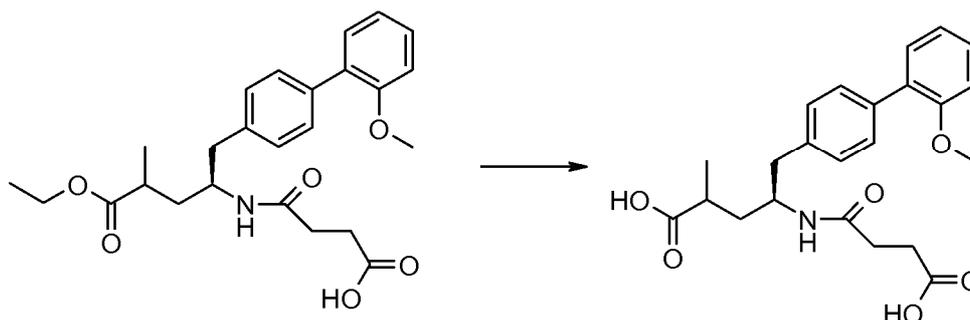
15 A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (20 mg, 0,045 mmol) en 2 ml de EtOH se añadió 1 ml de NaOH 1 M acuoso y la solución se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 2 a 3 con HCl 1 M acuoso. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC para dar 10 mg de ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico. LC/EM m/z 418,3 (M+H), 419,4 (M-H). LC/EM (Condiciones A): 1,21 min. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,04-1,05 (d, J = 7,07 Hz, 3H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 2,24-2,39 (m, 5H), 2,66-2,73 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 7,25-7,27 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,45-7,49 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 3H), 7,70-7,71 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 7,75-7,77 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 12,04 (s a., 2H).

25 **Ejemplo de Referencia 37: Síntesis de Éster de etilo del ácido (S)-4-(3-carboxi-propionil-amino)-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico**



5 A una solución de sal de ácido clorhídrico del éster de etilo del ácido (S)-4-amino-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (240 mg, 0,703 mmol) en piridina/DCM (1 ml / 1 ml) se añadió anhídrido succínico (84 mg, 0,843 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC para dar Éster de etilo del ácido (S)-4-(3-carboxi-propionilamino)-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención por HPLC = 1,29 minutos (condiciones A): EM 442,4 (M+1)

**Ejemplo de Referencia 38: Síntesis de Ácido (S)-4-(3-carboxi-propionilamino)-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico**

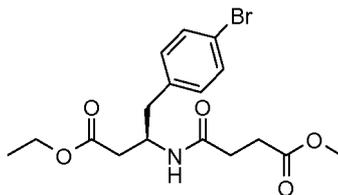


10

15 Al éster de etilo del ácido (S)-4-(3-carboxi-propionilamino)-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico se añadió NaOH 1 M (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, a la mezcla se añadieron 2 ml de HCl 1 M y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por RP-HPLC (H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 110 mg de un polvo de color blanco. Tiempo de retención por HPLC = 0,86 minutos (condiciones A): EM 414,1 (M+1) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 3 H) 1,28 - 1,48 (m, 1 H) 1,66 - 1,84 (m, 1 H) 2,24 - 2,39 (m, 5 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 3,75 - 4,02 (m, 4 H) 6,97 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Los materiales de partida o compuestos intermedios se preparan de la siguiente manera:

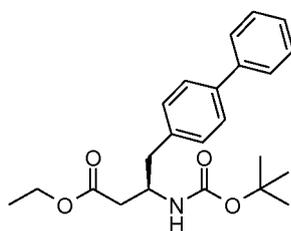
Compuesto intermedio 1: (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo



20

A (R)-4-(4-bromofenil-4-il)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (2,02 g, 5,23 mmol) se añade una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (13,1 ml, 52,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico. A una solución de clorhidrato de éster de etilo del ácido

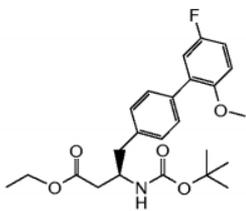
- (R)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico se añade anhídrido succínico (0,707 g, 7,06 mmol) y DIPEA (2,06 ml, 11,8 mmol) en diclorometano (20 ml) y se permite la agitación durante 4 horas. La reacción se interrumpe con HCl acuoso 0,1 M. Los productos se extraen con acetato de etilo y se lavan con solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para dar ácido
- 5 (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (2,26 g). A una solución del residuo obtenido (2,26 g) en tolueno (25 ml) y MeOH (25 ml), se añade TMSCHN<sub>2</sub> en hexanos (5,85 ml, 11,70 mmol) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La agitación de la mezcla de reacción se permite durante 1,5 horas, a continuación se interrumpe con AcOH (0,5 ml; 8,78 mmol), y la solución se agita durante 10 minutos. La solución se concentra y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice
- 10 (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo (1,92 g). Tiempo de retención por HPLC = 1,04 minutos (condiciones B); EM (ES+) = 400 (m + 1), 402,0 (m+3; 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,40 - 2,53 (m, 4 H) 2,60 - 2,64 (m, 2 H) 2,79 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,7 Hz, J<sub>ax</sub> = 7,85 Hz, 1 H) 2,90 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,7 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,65 Hz, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,10 - 4,22 (m, 2 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 6,29 (d a, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,40 - 7,42 (m, 2 H).
- 15 Compuesto intermedio 2: (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo



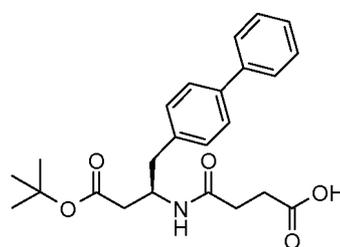
- La agitación de una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (1,5 g, 3,88 mmol), ácido fenilborónico (0,710 g, 5,82 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,449 g, 0,388 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (3,88 ml, 7,77 mmol) en tolueno (25 ml) se permite a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfría a
- 20 temperatura ambiente y se interrumpe con solución salina saturada. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para dar (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (1,30 g); Tiempo de retención por HPLC = 1,61 minutos (condiciones B); EM (ES+) = 328,0 (m- tBu+2); 284,1 (m-Boc+2; 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,48 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 16,1 Hz, J<sub>ax</sub> = 5,9 Hz, 1 H) 2,53 (B de ABX, J<sub>ab</sub> = 16,0 Hz, J<sub>bx</sub> = 5,3 Hz, 1 H) 2,83 - 3,00 (m, 2 H) 4,14 - 4,19 (m, 3 H) 5,06 (s a.) 7,26 - 7,27 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 2 H) 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,52 - 7,58 (m, 4 H).
- 25

Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 2:

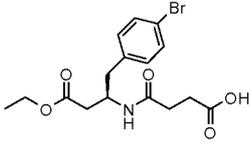
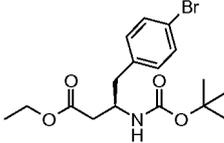
Compuesto intermedio n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (ES+; 100 %)
Compuesto intermedio 2-1	<p>(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. 2 M, DME, 95 °C	1,47 min. (B)	336,1 (m-BOC+2)

Compuesto intermedio n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (ES+; 100 %)
Compuesto intermedio 2-2	 <p>(R)-3-(terc- butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Complejo de PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. 2 M, tolueno, 95 °C	1,42 min. (B)	332,2 (m-BOC+2)

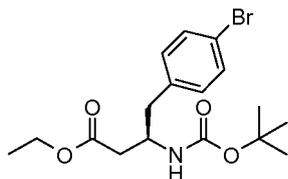
Compuesto intermedio 3: ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-terc-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



- 5 A (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (26,4 mg, 0,064 mmol) se añade HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,321 ml, 1,283 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos y se concentra a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en diclorometano (0,4 ml) se añade anhídrido succínico (7,70 mg, 0,077 mmol) y DIPEA (0,013 ml, 0,077 mmol). La agitación de la mezcla de reacción se permite a temperatura ambiente durante 14 horas y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por RP-HPLC (SunFire C-18, H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA)/CH<sub>3</sub>CN) para dar ácido
- 10 (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-terc-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (9,5 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,70 minutos (condiciones A); EM (ES+) = 412,1 (m + 1); 356,0 (m-tBu+2; 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,36-2,51 (m, 4 H) 2,64 -2,67 (m, 2 H) 2,87 (A de ABX, J<sub>ab</sub> = 13,5 Hz, J<sub>ax</sub> = 5,7 Hz, 1 H), 2,97 (J<sub>ab</sub> = 13,5 Hz, J<sub>bx</sub> = 6,2 Hz, 1 H) 7,24-7,26 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 1 H) 7,43 (t, J = 7,75 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,57 (d, J = 7,6 HZ, 2 H).
- 15 Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el compuesto intermedio 3:

Compuesto intermedio n.º	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Compuesto intermedio 3-1	 <p>Éster de etilo del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico Compuesto intermedio 1</p>		0,90 min. (B)	385,9

Compuesto intermedio 4: (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo

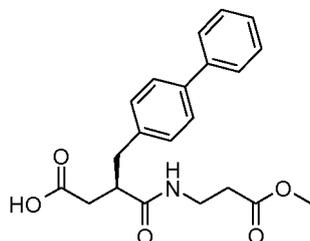


- 5 A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (9,98 g, 27,9 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (4,68 g, 55,7 mmol) en DMF (45 ml) se añade yoduro de etilo (6,75 ml, 84 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 71 horas, la reacción se interrumpe con  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml), y a continuación el sólido precipitado se recoge y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) para dar (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (10,25 g, 94 %). Tiempo de retención por HPLC = 1,48 minutos (condiciones B); EM (ES+) = 329,9 (m-tBu+2); 286,0 (m-Boc+2; 100 %); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,40 (s, 9 H), 2,43 (A de ABX,  $J_{ab}$  = 15,8 Hz,  $J_{ax}$  = 5,7 Hz, 1 H) 2,50 (B de ABX,  $J_{ab}$  = 15,8 Hz,  $J_{bx}$  = 5,4 Hz, 1 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 4,11 (s a.) 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H) 5,04 (d a) 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,40-7,43 (m, 2 H).
- 10

Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 4:

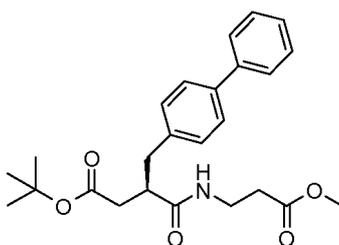
Compuesto intermedio n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (ES+; 100 %)
Compuesto intermedio 4-1	<p>Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico</p>	<p><math>\text{K}_2\text{CO}_3</math>, DMF, TA</p>	1,28 min. (B)	470 (m + 1)
Compuesto intermedio 4-2	<p>Éster de dimetilcarbamoil metilo del ácido (R)-4-(4-Bromofenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico</p>	<p><math>\text{K}_2\text{CO}_3</math>, DMF, TA</p>	1,65 min. (B)	444 (m + 1)
Compuesto intermedio 4-3	<p>Éster de 2- morfolin-4-il-etilo del ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico</p>	<p><math>\text{K}_2\text{CO}_3</math>, DMF, TA</p>	1,19 min. (B)	471 (m + 1)

Compuesto intermedio 5: ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico



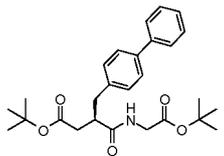
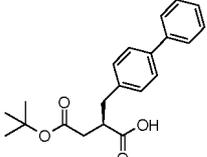
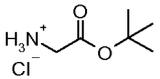
5 A una solución de (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (40 mg, 0,094 mmol) en DCM (0,5 ml), se añade TFA (0,15 ml) a temperatura ambiente. La agitación de la mezcla se permite durante 2 horas, y condensó que se concentra a presión reducida para dar ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico (33,5 mg, 96 %). Tiempo de retención por HPLC = 1,20 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 370,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,21 - 2,29 (m, 1 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 2,62 - 2,66 (m, 1 H) 2,75 - 3,00 (m, 4 H) 3,29 - 3,37 (m, 1 H) 3,45 - 3,53 (m, 4 H) 6,12 (s a., 1 H) 7,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 7,32 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,56 - 7,59(m, 2H).

10 Compuesto intermedio 6: (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo

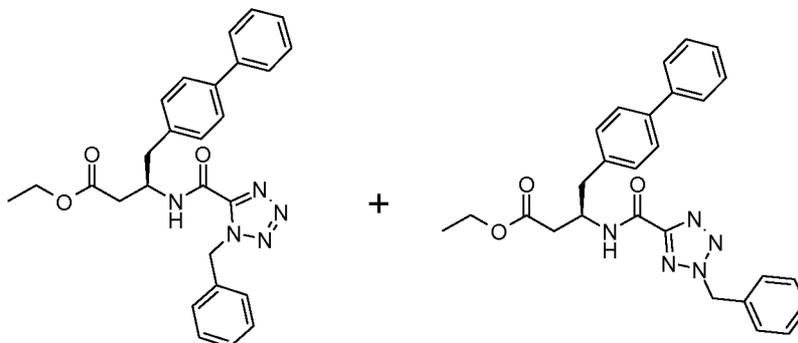


15 La agitación de una solución de ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (142 mg, 0,417 mmol), clorhidrato del éster de metilo del ácido 3-amino-propiónico (76 mg, 0,542 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,626 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (85 mg, 0,626 mmol) y DIPEA (0,219 ml, 1,251 mmol) en DMF (4 ml) se permite a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 13 horas. La reacción se interrumpe con H<sub>2</sub>O. Los productos se extraen con acetato de etilo, se lavan con HCl acuoso 1 M y a continuación con solución salina saturada, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 12 g de gel de sílice (heptano/EtOAc = 70:30 a 0:100) para dar (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (164 mg, 91 %). Tiempo de retención por HPLC = 1,59 minutos (condiciones A); EM (ES+) = 425,4 (m); 369,4 (m-tBu+1; 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,24 - 2,44 (m, 2 H) 2,67 - 2,79 (m, 3 H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 3,28 - 3,36 (m, 1 H) 3,45 - 3,53 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 7,33 (t, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,41 - 7,44 (m, 2 H) 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H).

25 Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el compuesto intermedio 6:

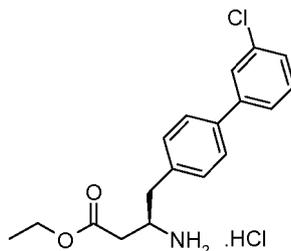
Compuesto intermedio n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Compuesto intermedio 6-1	 Éster de terc-butilo del ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-terc-butoxicarbonilmetil-succinámico		 WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, ta	1,64 min. (B)	454,1

Compuesto intermedio 7: Éster de etilo del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y éster de etilo del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico



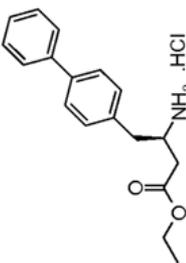
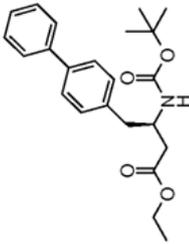
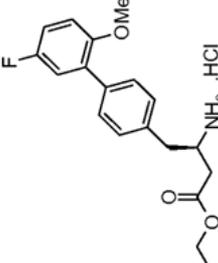
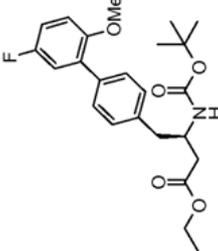
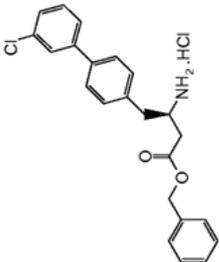
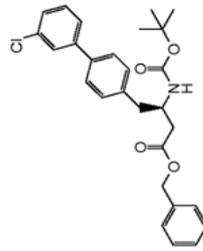
- 5 El (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (117 mg, 0,305 mmol) se trata con una solución de HCl 4 M en dioxano (2 ml). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. A una solución del residuo obtenido y Et<sub>3</sub>N (0,106 ml, 0,763 mmol) en DCM (3 ml) se añade cloruro de bencil-H tetrazol-5-carbonilo (mezcla de isómeros de 1 y 2-bencilo, 82 mg, 0,366 mmol, preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549). Después de agitar durante 10 minutos, se añaden Et<sub>3</sub>N (0,106 ml, 0,763 mmol) y el
- 10 cloruro de ácido (82 mg, 0,366 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar éster de etilo del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y éster de etilo del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico. Tiempo de retención por HPLC = 1,51 minutos
- 15 (condiciones D); EM = 470,0 (m + 1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27 (t, J = 7,07, 7,07 Hz, 3H), 2,57-2,70 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 7,58, 13,77 Hz, 1 H), 3,12 (dd, J = 6,57, 13,77 Hz, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,71-4,80 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 7,27-7,45 (m, 9H), 7,52 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,33 Hz, 1 H).

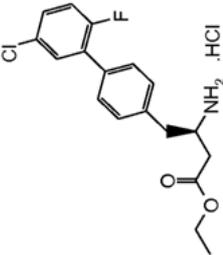
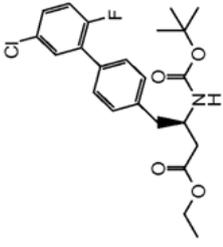
Compuesto intermedio 8-1: Síntesis de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo



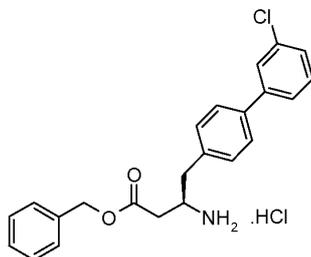
- 20 A (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (Compuesto intermedio 9-1: 3,33 g, 7,97 mmol) se añade una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (19,9 ml, 18,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (2,90 g). Tiempo de retención por HPLC = 0,70 minutos
- 25 (condiciones B); EM (m + 1) = 318,26; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 - 1,24 (m, 3 H) 2,73 - 2,78 (m, 1 H) 2,84 - 2,91 (m, 1 H) 3,05 - 3,11 (m, 1 H) 3,50 - 3,54 (m, 1 H) 3,92 (s a., 1 H) 4,14 - 4,17 (m, 2 H) 7,29 - 7,53 (m, 8 H) 8,73 (s a., 3 H).

Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 8-1:

Compuesto intermedio n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Compuesto intermedio 8-2	 Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato de etilo	 Compuesto intermedio 2	HCl 4 M/1,4-dioxano	0,89 min. (B)	284,1
Compuesto intermedio 8-3	 Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo	 Compuesto intermedio 2-2	HCl 4 M/1,4-dioxano	1,38 min. (A)	332,2
Compuesto intermedio 8-4	 (R)-3-Amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo	 Compuesto intermedio 9-2	HCl 4 M/1,4-dioxano	1,20 min. (B)	380,2

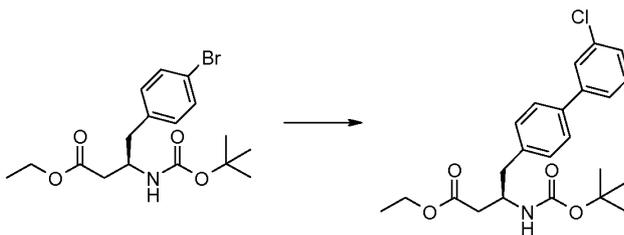
Compuesto intermedio n.º	Producto	Material de Partida	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Compuesto intermedio 8-5	 <p>(R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Compuesto intermedio 2-1</p>	HCl 4 M/1,4-dioxano	0,88 min. (B)	336,1

Compuesto intermedio 8-4: Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo



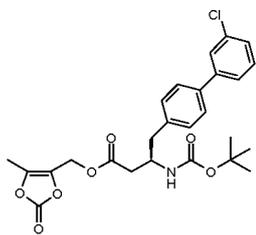
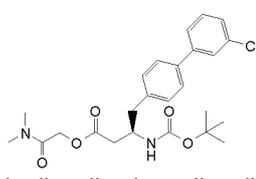
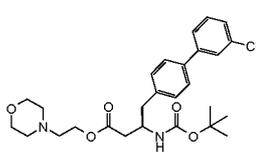
A (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (3,561 g, 7,42 mmol) se añade una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (18,55 ml, 74,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (3,11 g). Tiempo de retención por HPLC = 1,07 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 380,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,81 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 17,4 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 4,5 Hz, 1 H) 2,93 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 17,4 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 7,6 Hz, 1 H) 3,03 - 3,09 (m, 1 H) 3,50 (dd, *J* = 4,9 y 13,5 Hz, 1 H) 3,98 (s a., 1 H) 5,09 (s, 2 H) 7,24 - 7,22 (m, 9 H) 7,35 - 7,38 (m, 1 H) 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) 7,48 - 7,49 (m, 1 H) 8,78 (s a., 3 H).

Compuesto intermedio 9-1: Síntesis de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo

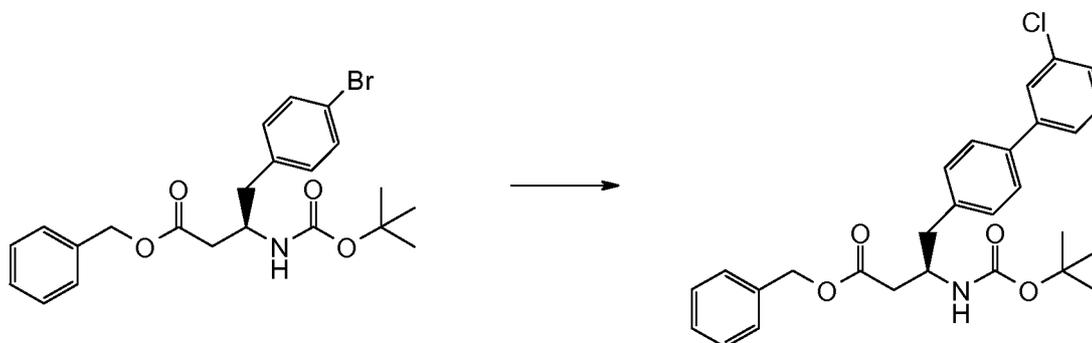


La agitación de una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (4,89 g, 12,66 mmol), 3-ácido clorofenilborónico (2,97 g, 18,99 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,463 g, 1,266 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M acuoso (12,66 ml, 25,3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se permite a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se interrumpe con solución salina saturada. Las dos fases se separan. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo de la fase acuosa. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para dar (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (3,33 g); Tiempo de retención por HPLC = 1,44 minutos (condiciones B); EM (ES+) = 318,26 (m-BOC+2; 100 %); RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 2,47 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 15,8 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 5,9 Hz, 1 H) 2,52 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 15,8 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 5,4 Hz, 1 H) 2,83 - 2,89 (m, 1 H) 2,95 - 3,00 (m, 1 H) 4,17 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H) 4,18 (s a., 1 H) 5,07 (s a., 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 4 H) 7,43 - 7,51 (m, 3 H) 7,55 (t a., *J* = 1,8 Hz, 1 H). Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 9-1:

Compuesto intermedio n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (ES+; 100 %)
Compuesto intermedio 9-2	<p>(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 3-clorofenilborónico, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. 2 M, tolueno, 95 °C	1,74 min. (B)	380,2 (m-BOC+2)

Compuesto intermedio n.º	Producto	Condiciones	HPLC-RT (condiciones)	EM (ES+; 100 %)
Compuesto intermedio 9-3	 <p>Éster de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , ácido dicitclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano,3-clorofenilborónico, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , tolueno, 95 °C	1,53 min. (B)	502 (m + 1)
Compuesto intermedio 9-4	 <p>Éster de dimetilcarbamoilmetilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 3-clorofenilborónico, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , DMF, 95 °C	1,51 min. (B)	475 (m + 1)
Compuesto intermedio 9-5	 <p>Éster de 2-morfolin-4-il-etilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , ácido 3-clorofenilborónico, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , DMF, 95 °C	1,51 min. (B)	503 (m + 1)

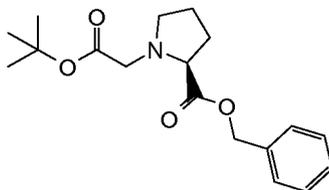
Compuesto intermedio 9-2: (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo



- 5 Se permite la agitación de una suspensión del (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de bencilo dado (2,00 g, 4,46 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (1,046 g, 6,69 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,515 g, 0,446 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (4,46 ml, 8,92 mmol) en tolueno (30 ml) en atmósfera de nitrógeno a 95 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con solución salina saturada y EtOAc. Los productos se extraen dos veces con EtOAc, se lavan con solución salina saturada, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 90 g de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0
- 10 a 65:35) para dar (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (1,03 g); Tiempo de

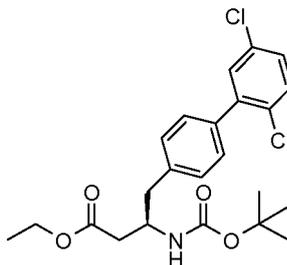
retención por HPLC = 1,74 minutos (condiciones B); EM (ES+) = 380,2 (m-BOC+2; 100 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 2,52 (A de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 15,9 Hz, *J*<sub>ax</sub> = 5,8 Hz, 1 H) 2,58 (B de ABX, *J*<sub>ab</sub> = 15,9 Hz, *J*<sub>bx</sub> = 5,6 Hz, 1 H) 2,81 - 2,98 (m, 2 H) 4,19 (s a, 1 H) 5,07 (d a, 1 H) 5,12 (A de AB, *J* = 12,3 Hz, 1 H) 5,17 (A de AB, *J* = 12,3 Hz, 1 H) 7,20 - 7,22 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 7 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,53 - 7,54 (m, 1 H).

5 Compuesto intermedio 10: Síntesis de (S)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo



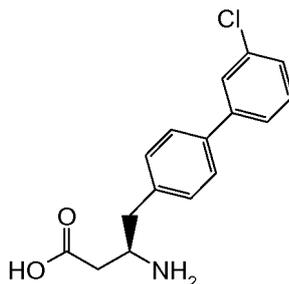
A una suspensión de clorhidrato de (S)-pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (700 mg, 2,90 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1201 mg, 8,69 mmol) en DMF (7 ml), se añade bromoacetato de t-butilo (0,535 ml, 3,62 mmol). Después de agitar durante 71 horas, se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (1,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / 40 ml de H<sub>2</sub>O) a la mezcla de reacción. Los productos se extraen con EtOAc. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una de con solución salina saturada, se seca sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtra y se concentra para dar (S)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (458 mg); Tiempo de retención por HPLC = 1,38 minutos (condiciones D); EM (m + 1) = 320,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,81 - 2,03 (m, 3 H) 2,13 - 2,14 (m, 1 H) 2,82 - 2,88 (m, 1 H) 3,13 - 3,17 (m, 1 H) 3,46 (A de AB, *J* = 17,3 Hz, 1 H) 3,49 (B de AB, *J* = 17,3 Hz, 1 H) 3,73 (dd, *J* = 8,8 y 4,8 Hz, 1 H) 5,15 (A de AB, *J* = 12,4 Hz, 1 H) 5,17 (B de AB, *J* = 12,4 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 5 H).

Compuesto intermedio 11: Síntesis de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de etilo



La agitación de una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (1,005 g, 2,60 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (0,745 g, 3,90 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,301 g, 0,260 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M acuoso (2,60 ml, 5,20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se permite a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con solución salina saturada. Las dos fases se separan. Los productos se extraen dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) de la fase acuosa. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para dar (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de etilo (1,09 g); Tiempo de retención por HPLC = 1,50 minutos (condiciones B); EM (ES+) = 352,00 (m-BOC+2; 100 %); RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) 1,41 (s, 9 H) 2,45 - 2,58 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 4,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H) 4,20 (s a., 1 H) 5,06 - 5,08 (m, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 3 H) 7,31 - 7,40 (m, 4 H).

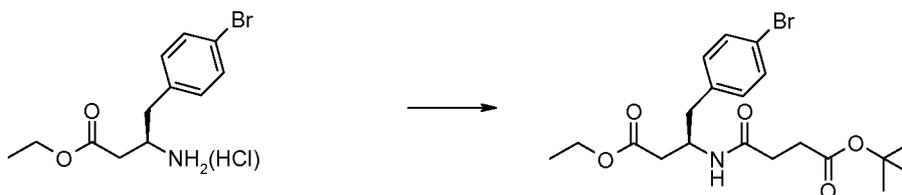
Compuesto intermedio 12: Síntesis de clorhidrato del ácido (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



La agitación de una solución de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (152 mg, 0,317 mmol) y NaOH acuoso 1 M (1,583 ml, 1,583 mmol) en un disolvente mixto de MeOH (0,3 ml) y THF (3 ml) se permite durante 2 horas. La reacción se interrumpe con HCl acuoso 1 M (2,5 ml). Los productos se extraen con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para dar un producto en bruto.

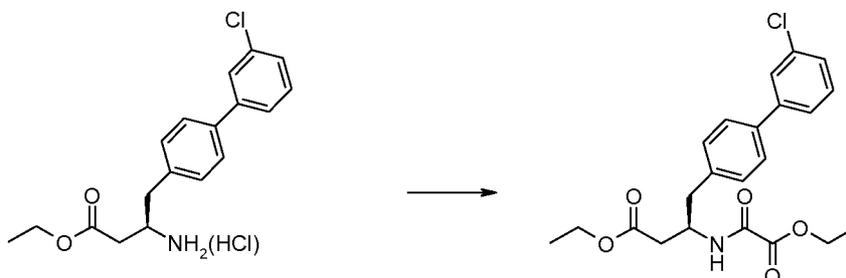
- 5 Al producto en bruto, se añade una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,583 ml, 6,33 mmol). Después de agitar durante 1 h, el sólido precipitado se recoge, y se seca a presión reducida para dar clorhidrato del ácido (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (60,2 mg) en forma de un sólido de color blanco; Tiempo de retención por HPLC = 0,52 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 290,22; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,58 - 2,74 (m, 2 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,80 - 3,85 (m, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 4 H) 7,54 - 7,57 (m, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 3 H).

- 10 Compuesto intermedio 13: (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo



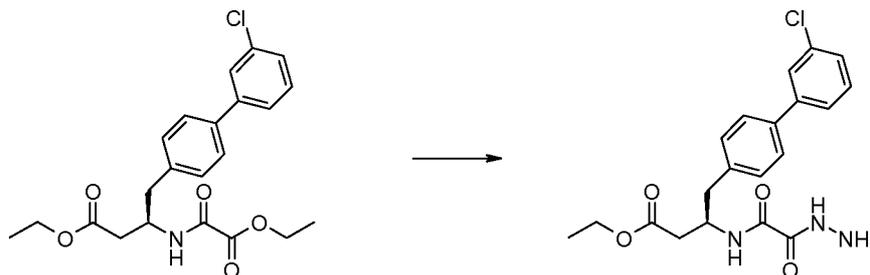
- 15 A una solución de ácido 4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (2,38 g, 13,64 mmol) en DMF (30 ml) y DCM (30 ml) se añade clorhidrato de (R)-3-amino-4-(4-bromofenil)butanoato de etilo (4 g, 12,4 mmol), HATU (5,19 g, 13,64 mmol), y TEA (6,91 ml, 49,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se interrumpe con H<sub>2</sub>O, y el producto en bruto se diluye con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para dar (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (4,0 g). Tiempo de retención por HPLC = 1,70 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 444,1.

Compuesto intermedio 14: (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de etilo



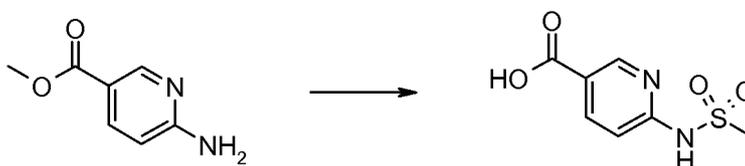
- 20
- 25 A una solución de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (500 mg, 1,57 mmol) en DMF (11 ml) se añade TEA (0,23 ml, 1,65 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,18 ml, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe con H<sub>2</sub>O, y el producto en bruto se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = 70:30 a 50:50) para dar (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de etilo (550 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,88 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 418,3.

Compuesto intermedio 15: (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de etilo



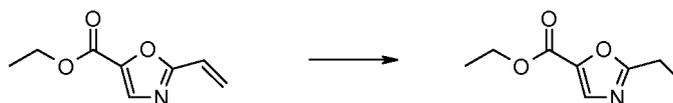
- 5 A una solución de (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de etilo (450 mg, 1,08 mmol) en MeOH (24 ml) se añade una solución de hidrazina al 50 % en peso (0,068 ml, 1,08 mmol) en MeOH (10 ml) a -20 °C. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de etilo (412 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,76 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 404,1.

Compuesto intermedio 16: ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico



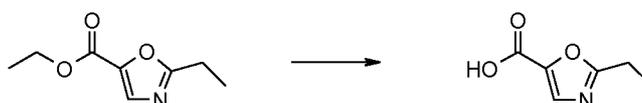
- 10 A una solución de 6-aminonicotinato de metilo (1,0 g, 6,57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) con TEA (0,96 ml, 6,90 mmol) enfriada en un baño con hielo se añade MsCl (0,54 ml, 6,90 mmol) lentamente. La agitación del producto en bruto se permite a temperatura ambiente durante 2 hrs. A continuación, el producto bruto se concentra. El producto en bruto se disuelve en MeOH (20 ml) y al producto en bruto se añade NaOH 1 N (30 ml, 30 mmol). El producto en bruto se agita a temperatura ambiente durante 18 hrs. El producto en bruto se inactiva con HCl 1 N (32 ml, 32 mmol). El producto en bruto se concentra para retirar el MeOH y también se retira una cierta cantidad de agua. El producto en bruto se diluye en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se basicifica con NaOH 1 N (30 ml). La fase ac. se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase ac. se acidifica con HCl concentrado para llevar el pH a 1 mediante indicador con papel de pH. El producto en bruto se diluye en EtOAc y la fase ac. se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra para dar ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico (421 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención por HPLC = 0,40 minutos (condiciones D); EM (m + 1) = 217,2.

- 20 Compuesto intermedio 17: 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo



- 25 A una solución de 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg, 2,81 mmol) en MeOH (7 ml) se añade un 10 % en peso de Pd/C (100 mg, 0,094 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno durante 1 hora, el producto bruto se filtra para retirar el Pd/C. El producto filtrado se recoge y se concentra para dar 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,09 minutos (condiciones A); EM (m + 1) = 170,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3 H) 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,87 (c, J = 7,7 Hz, 2 H) 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H)

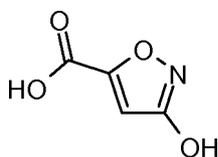
Compuesto intermedio 18: ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico



- 30 A una solución de 2-etiloxazol-5-carboxilato (470 mg, 2,81 mmol) en MeOH (10 ml) se añade NaOH 1 N (6 ml, 6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el producto bruto se concentra a presión

reducida para retirar el MeOH y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para dar ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico (244 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,36 (t, J = 7,7 Hz, 3 H) 2,89 (c, J = 7,6 Hz, 2 H) 5,15 (s a., 1 H) 7,69 (s, 1 H)

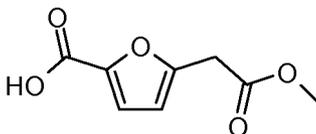
Compuesto intermedio 19: Ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



5

A una solución de éster de metilo del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 mg, 2,0 mmol) en metanol (7 ml) se añade NaOH 1 N (4,0 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 hrs. El disolvente se retira a presión reducida y se añaden 4,0 ml de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para dar el producto que se usa como tal en reacciones posteriores.

10 Compuesto intermedio 20: Ácido 5-metoxicarbonilmetil-furano-2-carboxílico



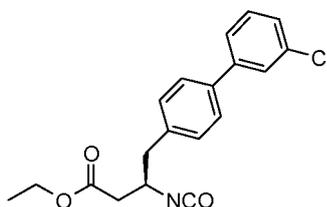
15

A una solución de éster de metilo del ácido 5-metoxicarbonilmetil-furano-2-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en metanol (5 ml) se añade NaOH 1 N (2,78 ml, 2,78 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retira a presión reducida y se añaden 2,78 ml de HCl 1 N agresivo. La solución resultante se liofiliza para dar ácido 5-carboximetil-furano-2-carboxílico.

20

A continuación, a una solución del diácido mencionado anteriormente (220 mg, 1,29 mmol) en metanol (8 ml) se añade resina Amberlyst-15 (50 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La resina se filtra y el disolvente se retira a presión reducida para dar el producto que se usa como tal en reacciones posteriores. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 10,17 (s, ancho, 1 H).

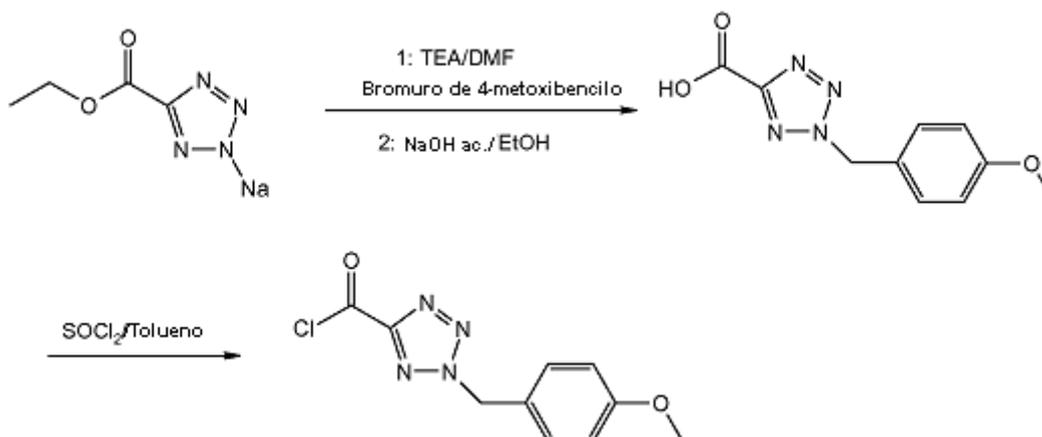
Compuesto intermedio 21: Éster de etilo del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-isocianato-butírico



25

A una mezcla agitada vigorosamente de un 8 % de bicarbonato sódico acuoso (3 ml) y cloruro de metileno (3 ml) a 0 °C se añade trifosgeno (28,1 mg, 0,095 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 5 minutos y a continuación se añade el Compuesto intermedio 17-1 (100 mg, 0,284 mmol) y la agitación continúa durante un periodo adicional de 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida para dar el compuesto del título. Este se usa como tal en reacciones posteriores.

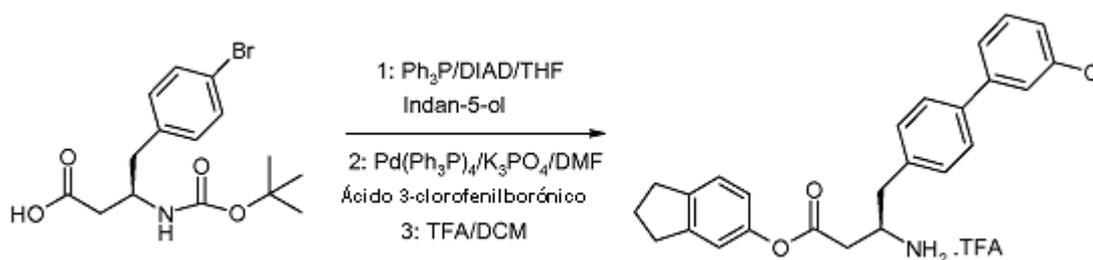
Compuesto intermedio 22: Cloruro de 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonilo



5 A una solución de sal sódica del éster de etilo del ácido 1 H-tetrazol-5-carboxílico (500 mg, 3,05 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se añade cloruro de 4-metoxibencilo (747  $\mu$ l, 5,48 mmol) y TEA (1500  $\mu$ l, 10,76 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. A la reacción se añade agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (de un 10 % a un 30 % de EtOAc/Heptano). A una solución del residuo purificado en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente se añade NaOH (2 ml, 2.000 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se concentra a presión reducida para retirar el EtOH y se extrae con EtOAc después de ser acidificada a pH < 5. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para dar ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico.

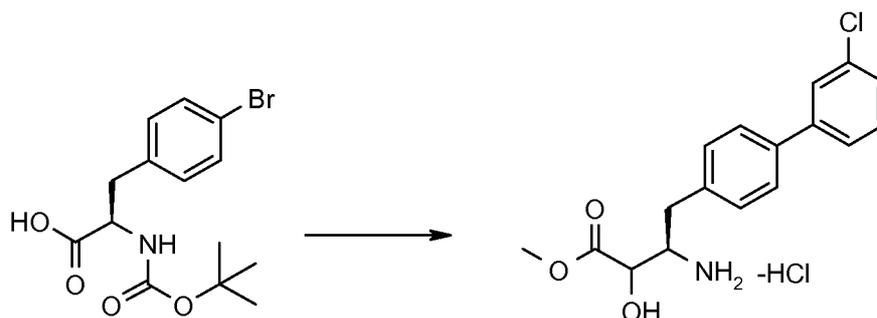
A continuación, a una mezcla de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente se añade SOCl<sub>2</sub> (1 ml, 13,70 mmol) y la mezcla se calienta a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar el producto en bruto, que se usa sin bonificación adicional.

15 Compuesto intermedio 23: Éster de indan-5-ilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



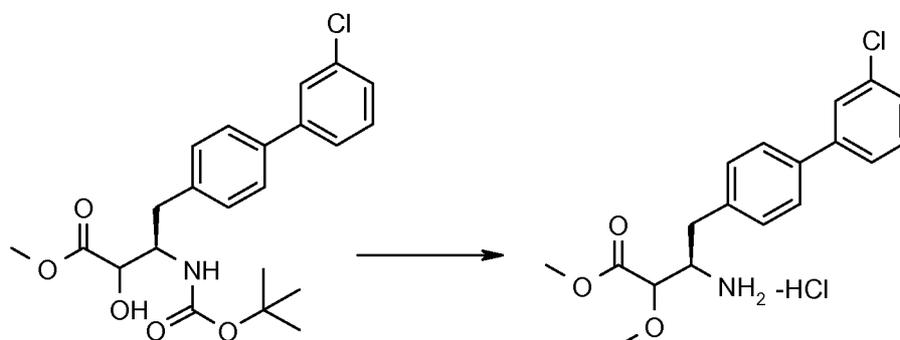
20 A una suspensión de ácido boc-(R)-3-amino-4-(4-bromo-fenil)-butanoico (500 mg, 1,396 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente se añade 5-indanol (187 mg, 1,396 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (403 mg, 1,535 mmol). A la mezcla en baño con hielo se añade DIAD (0,326 ml, 1,675 mmol) y la mezcla se agita desde el baño a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (de un 5 % a un 20 % de EtOAc/Heptano) para dar 450 mg de sólido. A una solución del sólido obtenido (200 mg, 0,422 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se añade ácido 3-clorofenilborónico (79 mg, 0,506 mmol), fosfato tripotásico (134 mg, 0,632 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (48,7 mg, 0,042 mmol). La reacción se agita a 100 °C durante una noche. La reacción se interrumpe con solución salina saturada y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (de un 5 % a un 30 % de EtOAc/Heptano). Al residuo obtenido (143 mg, 0,283 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se añade TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra para dar la sal en bruto que se usa directamente sin purificación adicional. Tiempo de retención por HPLC = 1,27 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 406.

30 Compuesto intermedio 23-1: Clorhidrato de éster de metilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico



- El ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (4,0 g, 11,6 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (2,36 g, 15,11 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,067 g, 0,058 mmol) y solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (8,0 ml) se calientan a reflujo en 1,2-dimetoxietano (70 ml) durante 2,5 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, DCM/10 % de MeOH en DCM = 100:0 a 0:100) para dar ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (que contiene impurezas). Tiempo de retención por HPLC = 1,56 minutos (condiciones A): EM (m + 1) = 376.
- 10 Esto se disuelve en 1,2-dimetoxietano (40 ml) y se añade Et<sub>3</sub>N (1,46 ml, 10,5 mmol) y cloroformiato de etilo (1,00 ml, 10,5 mmol). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h, el precipitado resultante se retira por filtración. Al filtrado se le añade lentamente NaBH<sub>4</sub> (0,44 g, 11,6 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 ml). Después de su agitación durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar éster de terc-butilo del ácido
- 15 [(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroxi-metil-etil]-carbámico (2,8 g). Tiempo de retención por HPLC = 1,26 minutos (condiciones A): EM (m + 1-Boc) = 262. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,43 (s, 9 H), 2,90 (d, 2 H, J = 7,33 Hz), 3,60 (dd, 1 H, J = 5,05, 10,86 Hz), 3,72 (dd, 1 H, J = 3,79, 11,12 Hz), 3,91 (s a, 1 H), 4,75 (s a, 1 H), 7,29-7,34 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H, J = 7,83 Hz), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,08 Hz), 7,57 (t, 1 H, J = 1,77 Hz).
- 20 A continuación, a una solución de éster de terc-butilo del ácido [(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroxi-metil-etil]-carbámico (2,0 g, 5,53 mmol) en DCM (30 ml) se añade peryodinano de Dess-Martin (2,81 g, 6,63 mmol). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar éster de terc-butilo del ácido
- 25 [(R)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-formil-etil]-carbámico (1,05 g). Tiempo de retención por HPLC = 1,27 minutos (condiciones A): EM (m + 1) = 360.
- Esto se disuelve en MeOH (20 ml) y AcOH (0,199 ml, 3,47 mmol). A esta solución se añade lentamente KCN (0,226 g, 3,47 mmol) en H<sub>2</sub>O (4 ml). Después de su agitación a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Esto se trata con HCl 4 M en dioxano (20 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. Después de su agitación durante una noche, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se disuelve en MeOH y se trata con SOCl<sub>2</sub> (0,211 ml, 2,89 mmol). Después de su agitación a 50 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en THF (10 ml) y se trata con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y Boc<sub>2</sub>O (0,631 g, 2,89 mmol). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar éster de metilo del ácido
- 30 (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (0,61 g). Tiempo de retención por HPLC = 1,01, 1,06 minutos (condiciones B): EM (m + 1-Boc) = 320. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 2,77-3,05 (m, 2 H), 3,63 (s, 0,7 H), 3,77 (s, 2,3 H), 4,11 (s, 0,8 H), 4,25-4,40 (m, 1,2 H), 4,78-4,95 (m, 1 H), 7,27-7,40 (m, 4 H), 7,42-7,58 (m, 4 H).
- 40 El éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (113 mg, 0,269 mmol) se trata con HCl 4 M en dioxano (2 ml). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se usa para una etapa posterior sin purificación adicional. Tiempo de retención por HPLC = 1,22, 1,29 minutos (condiciones A): EM (m + 1) = 320.
- 45

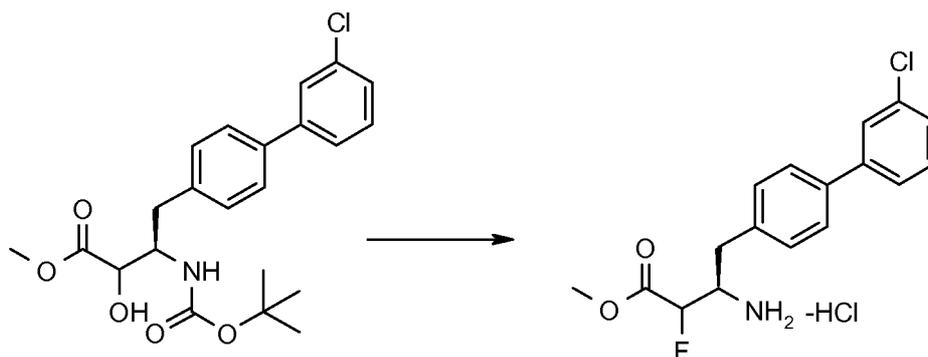
Compuesto intermedio 24: Clorhidrato del éster de metilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico



5 A una solución de éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (610 mg, 1,45 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) se añade yodometano (0,545 ml, 8,72 mmol) y óxido de plata (1,35 g, 5,81 mmol). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 16 h, se añade yodometano adicional (0,545 ml, 8,72 mmol) y óxido de plata (1,35 g, 5,81 mmol) y se agita durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite y el producto filtrado se lava con solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/ $\text{EtOAc}$  = 100:0 a 0:100) para dar éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxibutírico (500 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,20, 1,25 minutos (condiciones B): EM (m + 1-Boc) = 334.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,37, 1,41 (s, 9 H), 2,72-3,03 (m, 2 H), 3,43, 3,71 (s, 3H), 3,63-3,82 (m, 1 H), 4,27-4,41 (m, 1 H), 4,68-5,04 (m, 1 H), 7,28-7,40 (m, 4 H), 7,41-7,61 (m, 4 H).

15 El éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (200 mg, 0,461 mmol) se trata con  $\text{HCl}$  4 M en dioxano (3 ml). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se usa para una etapa posterior sin purificación adicional. Tiempo de retención por HPLC = 1,26, 1,33 minutos (condiciones A): EM (m + 1) = 334.

Compuesto intermedio 25: Clorhidrato del éster de metilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico

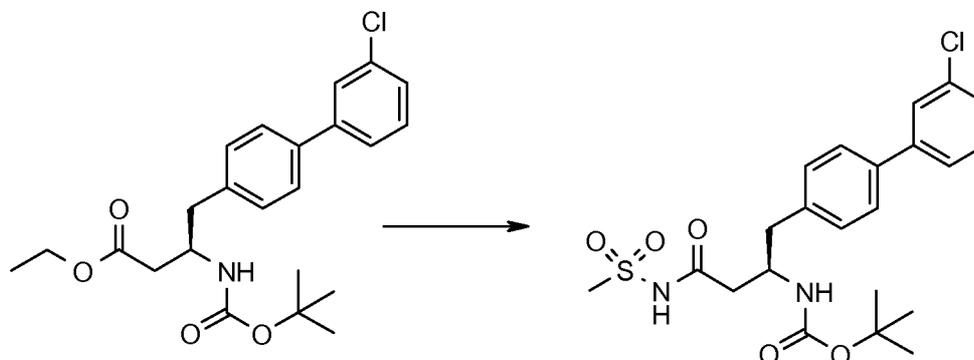


20 A una solución de éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (220 mg, 0,524 mmol) se añade DAST (0,083 ml, 0,629 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se añade una cantidad adicional de DAST (0,083 ml, 0,629 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con  $\text{EtOAc}$  y se lava con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/ $\text{EtOAc}$  = 100:0 a 0:100) para dar éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico (63 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,36 minutos (condiciones B): EM (m + 1-Boc) = 322.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,39 (s, 9 H), 2,84-2,95 (m, 2 H), 3,06 (s a, 0,5 H), 3,69 (s, 3 H), 4,43-4,61 (m, 1 H), 4,72-4,80 (m, 0,5 H), 5,00 (s, 0,5 H), 5,12 (s, 0,5 H), 7,28-7,34 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H,  $J$  = 7,58 Hz), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,55 (t, 1 H,  $J$  = 2,02 Hz).  $\text{RMN}^{19}\text{F}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm -204,18.

El éster de metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico (60 mg, 0,142 mmol) se trata con  $\text{HCl}$  4 M en dioxano (1,5 ml). Después de su agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de

reacción se concentra. El residuo se usa para una etapa posterior sin purificación adicional. Tiempo de retención por HPLC = 0,88 minutos (condiciones B): EM (m + 1) = 322.

Compuesto intermedio 26: Éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxopropil]-carbámico



5

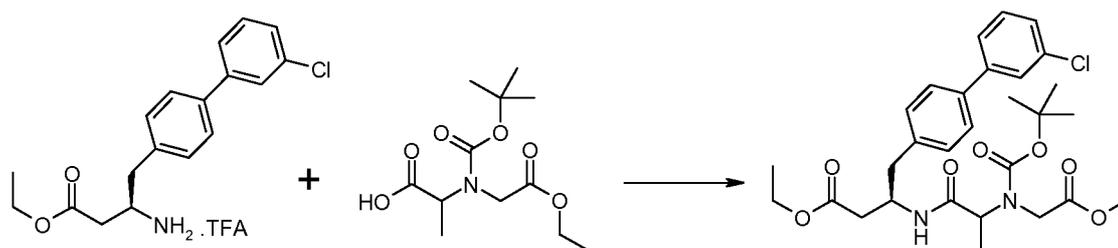
El éster de etilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (250 mg, 0,598 mmol) se trata con solución acuosa de NaOH 2 M (1 ml) en THF (1 ml) y EtOH (2 ml). Después de su agitación durante 1 h, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 1 M y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío. A una solución de este residuo en DMF (2 ml) se añaden metilsulfonamida (85 mg, 0,897 mmol), EDC (172 mg, 0,897 mmol), HOAt (98 mg, 0,718 mmol), y Et<sub>3</sub>N (0,125 ml, 0,897 mmol). Después de su agitación a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl 1 M y solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: DCM/10 % de MeOH en DCM = 100:0 a 0:100) para dar éster de terc-butilo del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (244 mg). Tiempo de retención por HPLC = 1,30 minutos (condiciones B); EM (m + 1) = 467; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 2,41-2,48 (m, 2 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,34 Hz), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H, J = 7,83 Hz), 7,59-7,66 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H).

10

15

Compuesto intermedio 27-1: Éster de etilo del ácido (R)-3-[2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico

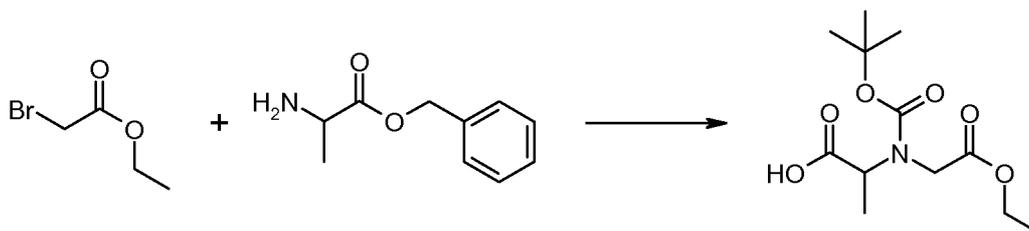
20



A una suspensión de sal de TFA del ácido 2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (197 mg, 0,714 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añade EDCI (219 mg, 1,142 mmol) y HOBT (164 mg, 1,071 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se añade una solución de éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (202 mg, 0,571 mmol) en THF y TEA (0,199 ml, 1,428 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente. La HPLC en fase inversa [de un 30 a un 90 % de ACN-H<sub>2</sub>O (un 0,1 % de TFA) durante 10 min en columna de fenilo X-Bridge] da el compuesto del título (290 mg, rendimiento de un 71 %). LCMS (condiciones B): 575 (M+1); tiempo de retención = 1,52 min.

25

Compuesto intermedio 27-2: Ácido 2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico

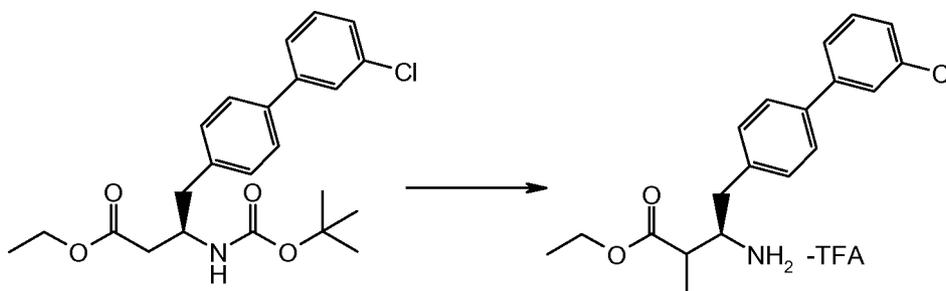


5 A una solución de H-DL-Ala-OBzl.p-tosilato (2,88 g, 8,20 mmol) en THF (80 ml) a temperatura ambiente se añadió TEA (3,43 ml, 24,60 mmol) y seguido de bromoacetato de etilo (1,096 ml, 9,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. En la reacción había una cierta cantidad de sólido de color blanco. La mezcla de reacción retiró por filtración el sólido de color blanco y se concentró para purificación. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de un 2 % a un 4 % de EtOH/DCM) dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,7 g, rendimiento de un 78 %). LCMS (condiciones B): 266 (M+1); tiempo de retención = 0,70 min.

10 A continuación, a una solución de éster de bencilo del ácido 2-(etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (1,7 g, 6,41 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C se añadió BOC-anhídrido (2,232 ml, 9,61 mmol) y seguido por TEA (2,68 ml, 19,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con solución salina saturada y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentró para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de un 5 % a un 10 % de acetona/heptano) dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,66 g, rendimiento de un 71 %). LCMS (condiciones B): 366 (M+1); tiempo de retención = 1,13 min.

15 A continuación, una solución de éster de bencilo del ácido 2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico en EtOAc se hidrogeno con globo de H<sub>2</sub> con catalizador de un 10 % de Pd/C húmedo durante 1 h. La reacción retiró el catalizador y se concentró para dar el producto en bruto para la siguiente reacción.

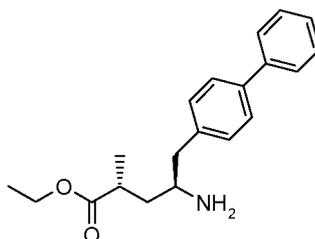
Compuesto intermedio 28: Trifluoroacetato de éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico



20 A una solución de éster de etilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (300 mg, 0,718 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añade LiHMDS/THF (1 M) (1,579 ml, 1,579 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 50 min y a continuación a esta mezcla se añade yoduro de metilo (0,054 ml, 0,861 mmol) y la reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La reacción se interrumpe con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra para dar el producto en bruto. La HPLC en fase inversa [de un 20 % a un 90 % de ACN-H<sub>2</sub>O (un 0,1 % de TFA) durante 10 min con Sunfire C18] da el éster de etilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condiciones B): 432 (M+1); tiempo de retención = 1,55 min.

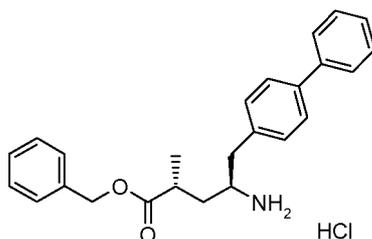
25 A una solución de éster de etilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-butírico (240 mg, 0,556 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (1,070 ml, 13,89 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. En 1 h la reacción es completa de modo que la mezcla se concentra para dar trifluoroacetato de éster de etilo del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condiciones B): 332 (M+1); tiempo de retención = 1,00 min.

Compuesto intermedio 29: Éster de etilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico

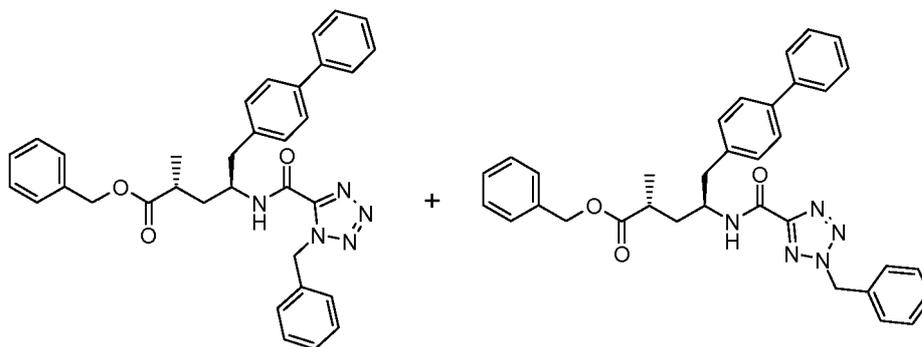


Se usa el mismo procedimiento descrito en los documentos WO2008083967 o US005217996.

Compuesto intermedio 30: Clorhidrato del éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico



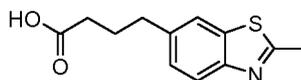
- 5 A una solución de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico (preparado usando el procedimiento que se describe en el documento WO 2008083967) (1,0 g, 2,61 mmol) y bromuro de bencilo (468 mg, 2,74 mmol) en DMF (15 ml) se añade carbonato potásico (541 mg, 3,91 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira a presión reducida y el aceite residual se purifica mediante cromatografía en columna usando heptano/EtOAc (4:1) para proporcionar éster de bencilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico. A continuación, a una solución de éster de bencilo del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico en THF (5 ml) se añade HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retira a presión reducida para dar el compuesto del título. EM 374,4 (M+1).
- 10
- 15 Compuesto intermedio 31: Éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico



- 20 A una solución de (2R,4S)-4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metilpentanoato de bencilo (92 mg, 0,224 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,078 ml, 0,561 mmol) en DCM (2 ml) se añaden cloruro de bencil-*H* tetrazol-5-carbonilo (mezcla de los isómeros 1 y 2-bencilo, 60 mg, 0,269 mmol, preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549). Después de agitar durante 0,5 horas, se añaden Et<sub>3</sub>N (0,078 ml, 0,561 mmol) y el cloruro de ácido (60 mg, 0,269 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar una mezcla de éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y éster de bencilo del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención por HPLC = 1,71 minutos (condiciones D); EM 560,0 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,19 (d, J = 7,07 Hz, 3H),
- 25

1,62-1,71 (m, 1 H), 2,03-2,11 (m, 1 H), 2,62-2,71 (m, 1 H), 2,89-3,00 (m, 2H), 4,45-4,56 (m, 1H), 5,05 (d, J = 12,38 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,38 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,97 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,27-7,50 (m, 15H), 7,55 (d, J = 7,07 Hz, 2H).

Compuesto intermedio 32: Ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico



5

Una mezcla de 6-yodo-2-metilbenzo[d]tiazol (275 mg, 1 mmol), éster de metilo del ácido but-3-enoico (100 mg, 1,2 mmol), diacetoxipaladio (22 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (304 mg, 3 mmol) MeCN (8 ml) se calienta en un aparato de microondas a 130 °C durante 30 minutos. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc, 2:1) para dar éster de metilo del ácido (E)-4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-but-3-enoico. EM 248,3 (M+1).

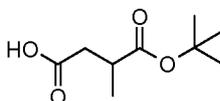
10

A continuación, una solución de éster de metilo del ácido (E)-4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-but-3-enoico en THF (10 ml) se hidrogena sobre un 10 % de Pd/C (22 mg, 10 % en húmedo) a 101 kPa durante 48 horas. El catalizador se filtra a través de Celite y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc, 2:1) para dar éster de metilo del ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico. EM 250,4 (M+1).

15

A continuación, a una solución de éster de metilo del ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico en EtOH (4 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (4 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se acidifica a pH 2 con HCl acuoso 1 M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El disolvente se retira a presión reducida para dar ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico. EM 236,3 (M+1).

20 Compuesto intermedio 33: Éster de 1-terc-butilo del ácido 2-metil-succínico



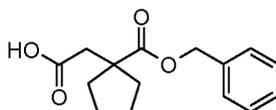
El éster de mono-terc-butilo del ácido succínico se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 59, 4862 (1994).

25

A una solución agitada de LDA (6,3 mmol, 2 M en hexano) en THF (5 ml) a -78 °C se añade una solución de éster de mono-terc-butilo del ácido succínico (523 mg, 3 mmol) en THF (2 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se calienta a -20 °C lentamente y se agita a -20 °C durante 30 minutos. La solución se vuelve a enfriar a -78 °C y se añade Mel (511 mg, 3,6 mmol) gota a gota. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. El disolvente se retira a presión reducida para dar 2- éster de 1-terc-butilo del ácido 2-metil-succínico.

30

Compuesto intermedio 34: Éster de bencilo del ácido 1-carboximetil-ciclopentanocarboxílico



35

A una solución agitada de ácido ciclopentanocarboxílico (1,14 g, 10 mmol) en DMF (15 ml) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 g, 15 mmol) y bromuro de bencilo (1,71 g, 10 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc, 10:1) para dar éster de bencilo del ácido ciclopentanocarboxílico.

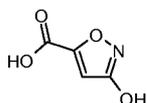
40

A continuación, a una solución agitada de LDA (4 mmol, 2 M en Hexano) en THF (8 ml) a -78 °C se añade una solución de éster de bencilo del ácido ciclopentanocarboxílico (817 mg, 4 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agita a -78 °C durante 5 horas y a continuación se añade bromuro de alilo (726 mg, 6 mmol) gota

a gota. La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación la mezcla de reacción se interrumpe con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se añade sulfato de magnesio (2 g) y se agita hasta que todo el  $\text{MgSO}_4$  se disuelve. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (hep:EtOAc, 10:1) para dar éster de bencilo del ácido 1-alil-ciclopentanocarboxílico. A continuación, se burbujea ozono a través de una solución de éster de bencilo del ácido 1-alil-ciclopentanocarboxílico en cloruro de metileno (15 ml) durante 30 min y a continuación se añade PS-trifenolfosfina (300 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La resina se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc, 10:1) para dar éster de bencilo del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopentanocarboxílico EM 247,3 (M+1).

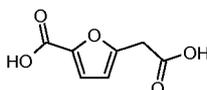
A continuación, a una solución de éster de bencilo del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopentanocarboxílico (200 mg, 0,81 mmol) en THF (5 ml) se añade óxido de plata(II) (201 mg, 1,62 mmol) y NaOH 1 M acuoso (0,81 ml de 1,0 N, 0,81 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidifica a pH 3 con HCl acuoso 1 M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución salina saturada, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar éster de bencilo del ácido 1-carboximetil-ciclopentanocarboxílico EM 263,3 (M+1).

Compuesto intermedio 35: Ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



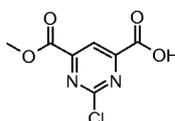
A una solución de éster de metilo del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 mg, 2,0 mmol) en metanol (7 ml) se añade NaOH 1 N (4,0 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 hrs. El disolvente se retira a presión reducida y se añaden 4,0 ml de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para dar el producto que se usa como tal en reacciones posteriores.

Compuesto intermedio 36: Ácido 5-carboximetil-furano-2-carboxílico



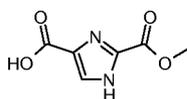
A una solución de éster de metilo del ácido 5-metoxicarbonilmetil-furano-2-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en metanol (5 ml) se añade NaOH 1 N (2,78 ml, 2,78 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 hrs. El disolvente se retira a presión reducida y se añaden 2,78 ml de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para dar el producto que se usa como tal en reacciones posteriores.

Compuesto intermedio 37: Éster de monometilo del ácido 2-cloro-pirimidin-4,6-dicarboxílico



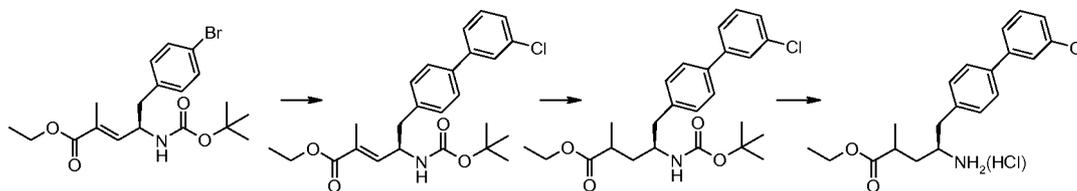
A una solución agitada de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (3,73 g, 20 mmol.) en dioxano (20 ml) se añade dióxido de selenio (3,55 g, 32 mmol) y la mezcla se calienta a 105 °C durante 12 horas. La suspensión se filtra a través de Celite y se lava bien con dioxano. El disolvente se retira a presión reducida para dar éster de monometilo del ácido 2-cloro-pirimidin- 4,6-dicarboxílico; Tiempo de retención por HPLC = 0,65 minutos (condiciones A); EM 217,2 (M+1).

Compuesto intermedio 38: Éster de 2-metilo del ácido 1H-imidazol-2,4-dicarboxílico



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

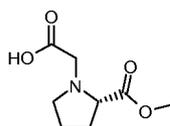
Compuesto intermedio 39: Clorhidrato de éster de etilo del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico



- 5 A una mezcla de éster de etilo del ácido (R)-5-(4-bromo-fenil)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico (Compuesto intermedio 30) (2,6 g, 6,31 mmol), ácido 3-clorofenil borónico (1,085 g, 6,94 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,257 g, 0,315 mmol) en DMF (30 ml) se burbujea nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,3 ml de una solución acuosa 2 N). La mezcla resultante se calienta a 100 °C durante 2 horas y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se añade una mezcla de hielo y agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar éster de etilo del ácido (E)-(R)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico.

- A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (E)-(R)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico (2,5 g, 5,63 mmol) en etanol (20 ml) se añade Pt/C (250 mg) y la mezcla se agita durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (globo de H<sub>2</sub>). El catalizador se filtra a través de un lecho de Celite y el producto filtrado se concentra para dar éster de etilo del ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico. A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (2,47 g, 5,54 mmol) en DCM (15 ml) se añaden 5 ml de HCl (4 N en dioxano) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto del título; Tiempo de retención por HPLC = 1,48 minutos (condiciones A); EM 346,2 (M+1).

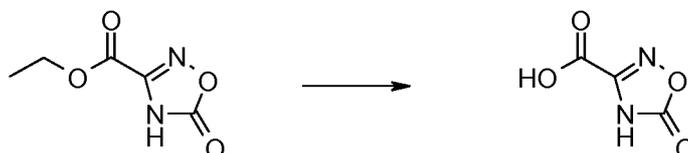
Compuesto intermedio 40: Éster de metilo del ácido (S)-1-carboximetil-pirrolidin-2-carboxílico



- 25 A una solución de éster de bencilo del ácido cloroacético (1,8 g, 9,75 mmol) en DCM (50 ml) se añade clorhidrato de éster de metilo del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (1,51 g, 11,70 mmol), diisopropiletilamina (4,09 ml, 23,40 mmol) e yoduro de tetrabutilamonio (3,60 g, 9,75 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando un gradiente de un 2-45 % de EtOAc/heptano para dar éster de metilo del ácido (S)-1-benciloxicarbonilmetil-pirrolidin-2-carboxílico; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,81-2,05 (m, 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,57-3,69 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,36 (m, 5H).

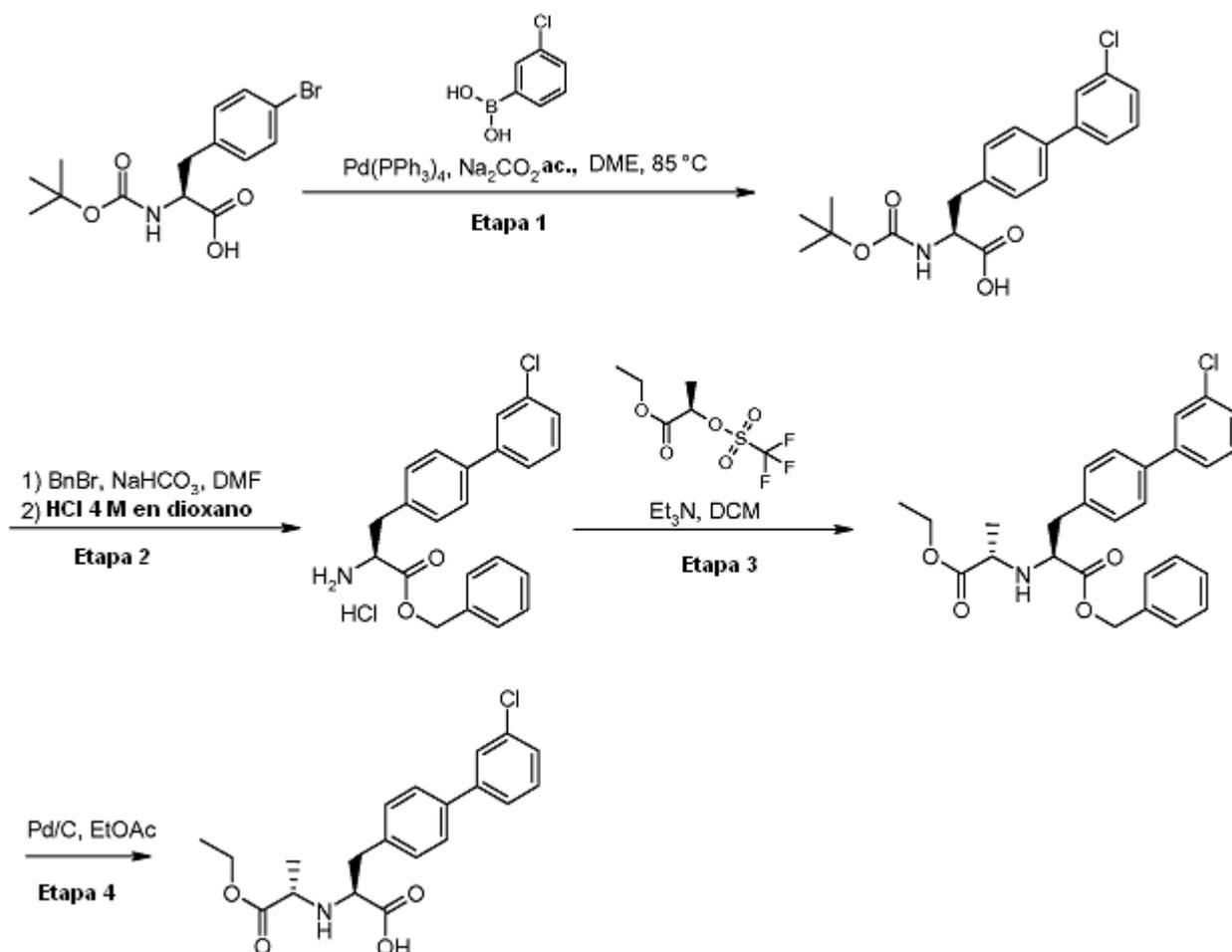
- A continuación, a la solución de éster de metilo del ácido (S)-1-benciloxicarbonilmetil-pirrolidin-2-carboxílico (2,50 g, 9,01 mmol) en metanol (30 ml)/acetato de etilo (30 ml) se añade Pd/C (300 mg) y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno (globo de H<sub>2</sub>) durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de un lecho de Celite y el producto filtrado se evapora a presión reducida para dar el compuesto del título; Tiempo de retención por HPLC = 0,94 minutos (condiciones A); EM 188,4 (M+1).

Compuesto intermedio 41: Ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico



- 5 A una solución de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo en bruto (2,4 g, 15,14 mmol) en MeOH (2 ml) se añade NaOH 1 M acuoso (4 ml, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente la reacción se interrumpió con HCl 1 N (5 ml, 5 mmol), el producto bruto se concentra a presión reducida para retirar el MeOH. El producto en bruto se diluye con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para dar ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1,9 g).

Compuesto intermedio 42: Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico



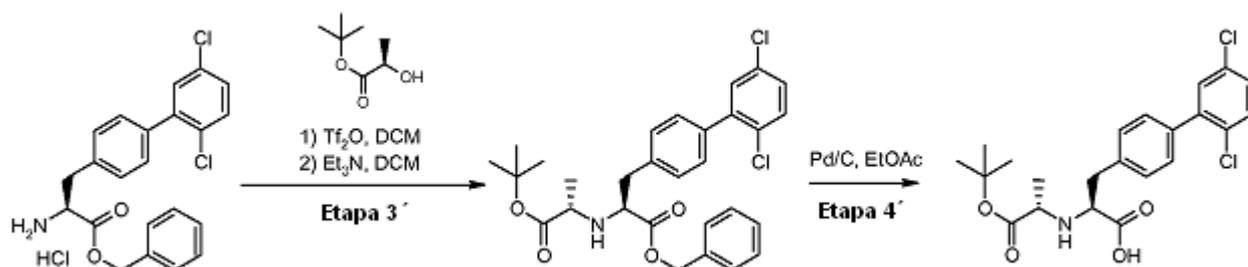
- 10 Etapa 1: A una solución de Boc-L-4-bromofenilalanina (15,0 g, 43,6 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (8,52 g, 54,5 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g, 1,31 mmol) en 1,2-dimetoxietano (180 ml) se añadió una solución acuosa de NaCO<sub>3</sub> 2 M (33 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl 1 M y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en diclorometano) para dar ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,21-3,31 (m, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 5,01 (s a, 1 H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1 H), 7,63-7,70 (m, 2H); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 376.

- 20 Etapa 2: A una solución de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (12,9 g, 34,3 mmol) en DMF (130 ml) se añadieron bromuro de bencilo (8,16 ml, 68,6 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (5,77 g, 68,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trató con HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se aclaró con iPr<sub>2</sub>O para dar éster de bencilo del ácido (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 3,14 (dd, 1H, J = 7,7, 12,0 Hz), 3,27 (dd, 1H, J = 5,9, 12,0 Hz), 4,38 (dd, 1H, J = 5,9, 7,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 5H), 7,42-7,45 (m, 1 H), 7,51 (dd, 1 H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,69 (dd, 1 H, J = 1,8, 1,8 Hz), 8,64 (s a, 2H); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 366.

Etapa 3: A una solución de éster de bencilo del ácido (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (10,0 g, 24,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (10,4 ml, 74,6 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de etilo (9,3 ml, 49,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron trietilamina (10,4 ml, 74,6 mmol) y (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de etilo (9,3 ml, 49,5 mmol) adicionales a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con H<sub>2</sub>O y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar éster de bencilo del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,89 (s, 1 H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,38 (dd, 1 H, J = 6,8, 14,8 Hz), 3,69 (dd, 1 H, J = 7,1, 7,1 Hz), 4,06-4,17 (m, 2H), 5,06 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 5,12 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,35 (dd, 1 H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,53 (dd, 1 H, J = 1,5, 1,5 Hz); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 466.

Etapa 4: Una suspensión de éster de bencilo del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (10,0 g, 21,5 mmol) y un 5 % de Pd sobre carbono (0,914 g) en EtOAc (200 ml) se trató con H<sub>2</sub> (globo) y se agitó a 10-15 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La sustancia precipitada resultante se disolvió en metanol y se filtró a través de un lecho de Celite. La sustancia filtrada se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se recrystalizó a partir de EtOAc para dar ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico. El agua madre se concentró a presión reducida y ser político mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar una cantidad adicional de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,15 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,85 (dd, 1 H, J = 7,1, 14,1 Hz), 2,93 (dd, 1H, J = 6,3, 13,6 Hz), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,48 (dd, 1H, J = 6,5, 6,5 Hz), 4,03 (dd, 2H, J = 7,1, 14,1 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,70 (dd, 1 H, J = 2,0, 2,0 Hz); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 376.

Compuesto intermedio 43: Ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-propiónico

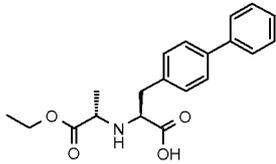
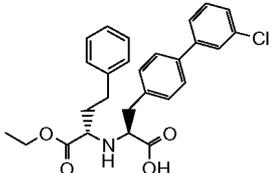
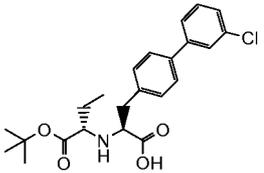


Los mismos procedimientos descritos en la etapa 1 (se usó ácido 2,5-diclorofenilborónico en lugar de ácido 3-clorofenilborónico) y en la etapa 2 para la preparación del compuesto intermedio 1 se usaron para preparar el clorhidrato de éster de bencilo del ácido ((S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico).

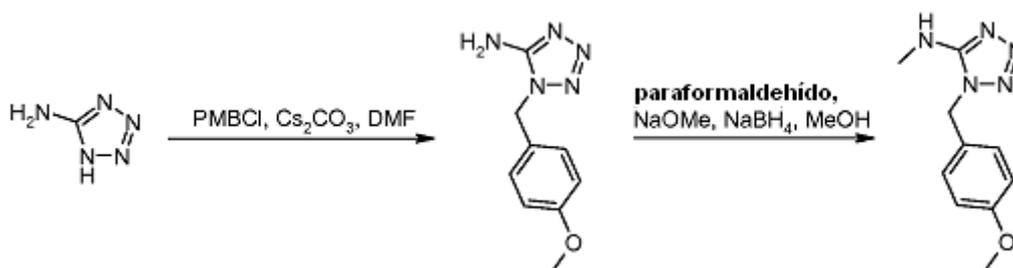
Etapa 3': Se preparó (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de *t*-butilo a partir de éster de terc-butilo del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico (602 mg, 4,12 mmol), anhídrido triflico (0,696 ml, 4,12 mmol) y 2,6-lutidina (0,480 ml, 4,12 mmol) en DCM (5 ml). A una suspensión de clorhidrato de éster de bencilo del ácido ((S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (600 mg, 1,38 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,574 ml, 4,12 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, la mitad de la cantidad del (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de *t*-butilo recién preparado se añadió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una cantidad adicional de trietilamina (0,574 ml, 4,12 mmol) y el resto del (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de *t*-butilo a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con H<sub>2</sub>O y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar éster de bencilo del ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,41 (s, 9H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, J = 7,1, 13,9 Hz), 3,70 (dd, 1 H, J = 7,1, 7,1 Hz), 5,09 (s, 2H), 7,20-7,42 (m, 12H); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 528.

Etapa 4': Una suspensión de éster de bencilo del ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-propiónico (580 mg, 1,10 mmol) y un 5 % de Pd sobre carbono (0,146 g) en EtOAc (10 ml) se trató con H<sub>2</sub> (globo) y se agitó a ta durante 1,5 horas. El producto precipitado resultante se disolvió en metanol y se filtró a través de un lecho de Celite. La sustancia filtrada se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se recrystalizó a partir de EtOAc para dar ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,35 (s, 9H), 2,84 (dd, 2H, J = 7,3, 13,6 Hz), 2,95 (dd, 2H, J = 6,1, 13,6 Hz), 3,20 (dd, 1 H, J = 6,8, 13,6 Hz), 3,48 (dd, 1 H, J = 6,1, 7,3 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, J = 8,6 Hz); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 438.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon usando un procedimiento similar al del compuesto intermedio 42 o el compuesto intermedio 43 con reactivos apropiados:

Compuesto intermedio n.º	Compuesto intermedio	Reactivos	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Compuesto intermedio 43-1	 Ácido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-etoxi carbonil-etilamino)-propiónico	En la etapa 1 se usó ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-clorofenilborónico	0,71 min (J)	342
Compuesto intermedio 43-2	 Éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-4-fenil-butírico	El éster de etilo del ácido (R)-2-hidroxi-4-fenil-butírico se usó en lugar de ácido éster de terc-butilo del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3'	1,39 min (J)	466
Compuesto intermedio 43-3	 Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-[(S)-1-Carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-butírico	El éster de terc-butilo del ácido (R)-2-hidroxi-butírico se usó en lugar del éster de terc-butilo del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3'	1,15 min (J)	418

Compuesto intermedio 44: [1-(4-Metoxi-bencil)-1 H-tetrazol-5-il]-metil-amina



5

A una suspensión de 5-amino-1H-tetrazol (1,50 g, 17,6 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,62 g, 26,4 mmol) y PMBCl (2,90 g, 18,5 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y el producto precipitado resultante se recogió por filtración para dar 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-ilamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,73 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz).

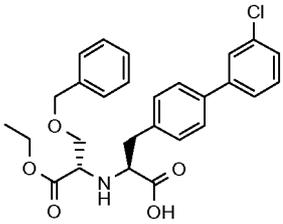
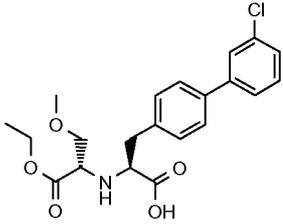
10

A continuación, a una suspensión de 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-ilamina (600 mg, 2,92 mmol) en MeOH (10 ml) se añadieron paraformaldehído (132 mg, 4,39 mmol) y metóxido sódico (632 mg, 25 % en peso en MeOH). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min hasta que la suspensión se convirtió en una solución transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro sódico (332 mg, 8,77 mmol) en porciones. La mezcla de

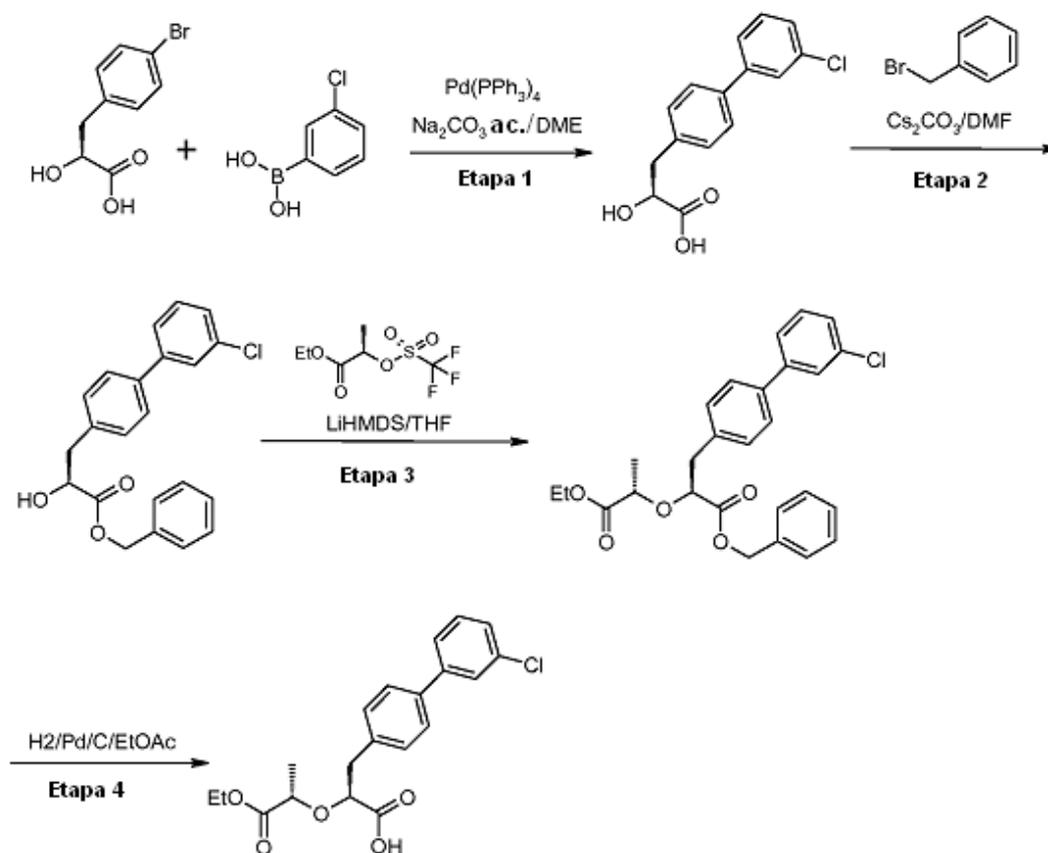
15

reacción se calentó a reflujo de nuevo durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O. La mezcla se diluyó con EtOAc, se concentró parcialmente, y se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en DCM) para dar [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,00 (d, 3H, J = 5,3 Hz), 3,61 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,8 Hz); EM: m/z (MH<sup>+</sup>) 220.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon usando un procedimiento similar al del compuesto intermedio 42 o el compuesto intermedio 43 con reactivos apropiados:

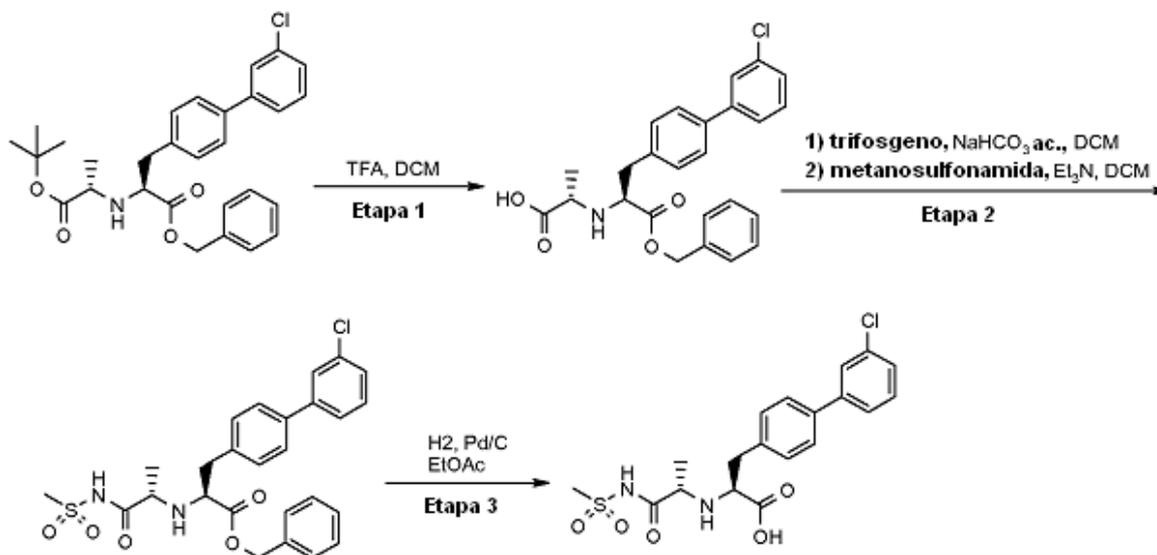
Compuesto intermedio n.º	Compuesto intermedio	Reactivos	HPLC-RT (condiciones)	EM (M+1)
Compuesto intermedio 44-1	 <p>Ácido (S)-2-((S)-2-benciloxi-1-etoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico</p>	El éster de etilo del ácido (R)-3-benciloxi-2-hidroxi-propiónico se usó en lugar del éster de etilo del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3	1,41 min (J)	482
Compuesto intermedio 44-2	 <p>Ácido (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-metoxi-etilamino)-propiónico</p>	El éster de etilo del ácido (R)-2-hidroxi-3-metoxi-propiónico se usó en lugar del éster de etilo del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3	0,56 min (J)	496

10 Compuesto intermedio 45: Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-propiónico



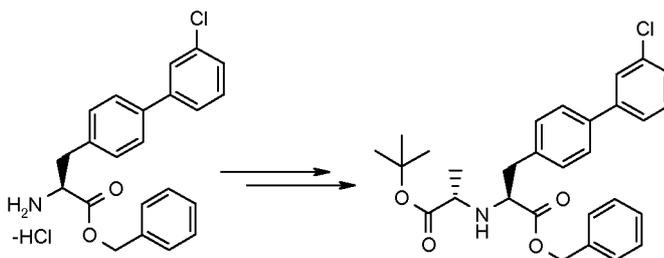
- Etapa 1: A una mezcla de 4-bromo-L-fenilalanina (2,5 g, 10,24 mmol) y el disolvente de ácido acético (20 ml) y agua (75 ml) en un baño con hielo se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (2,120 g, 30,7 mmol) en agua (20,00 ml). La mezcla se calentó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la suspensión se añadió metilamina en THF (20,48 ml, 41,0 mmol) gota a gota lentamente y la mezcla se volvió transparente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para retirar el THF y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino: 1,7 g (rendimiento: 43 %). Tiempo de retención por HPLC = 0,83 minutos (condiciones I); EM (m+2) = 246.
- 5
- Etapa 2: A una solución de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico (1,5 g, 6,12 mmol) en DME (60 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido 3-clorobenzenoborónico (1,436 g, 9,18 mmol) y seguido por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (6,12 ml, 12,24 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,212 g, 0,184 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. A la reacción se añadió más EtOAc y se acidificó con HCl 1 N a pH~5. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (de un 20 % a un 80 % de ACN-H<sub>2</sub>O (un 0,1 % de TFA)) para dar el sólido de color blanco: 550 mg (rendimiento: 32 %). Tiempo de retención por HPLC = 1,23 minutos (condiciones I); EM (m-1) = 275.
- 10
- Etapa 3: A una solución de éster de bencilo del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-propiónico (282 mg, 0,769 mmol) en THF (6 ml) a -78 °C se añadió LiHMDS/THF (1,999 ml, 1,999 mmol) y la mezcla resultante de color amarillo se agitó a -78 °C durante 25 minutos y a continuación se añadió (R)-2-(trifluorometilsulfonyloxi)propanoato de etilo (0,860 ml, 4,61 mmol) a -20 °C. Después de 1 h la reacción era casi completa. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (de un 75 % a un 100 % de ACN-H<sub>2</sub>O (un 0,1 % de TFA)) para dar el producto: 140 mg (rendimiento: 39 %). Tiempo de retención por HPLC = 1,57 minutos (condiciones J); EM (m + 1) = 467.
- 20
- Etapa 4: Una mezcla de éster de bencilo del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-propiónico y un 10 % de Pd/C en húmedo en EtOAc se hidrogenó en globo de H<sub>2</sub> durante 30 min. La reacción retiró el catalizador y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (de un 15 % a un 70 % de ACN-H<sub>2</sub>O (un 0,1 % de TFA)) para dar un aceite: 128 mg. Tiempo de retención por HPLC = 1,07 minutos (condiciones J); EM (m-1) = 375.
- 25

Compuesto intermedio 46: Ácido  
 (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico



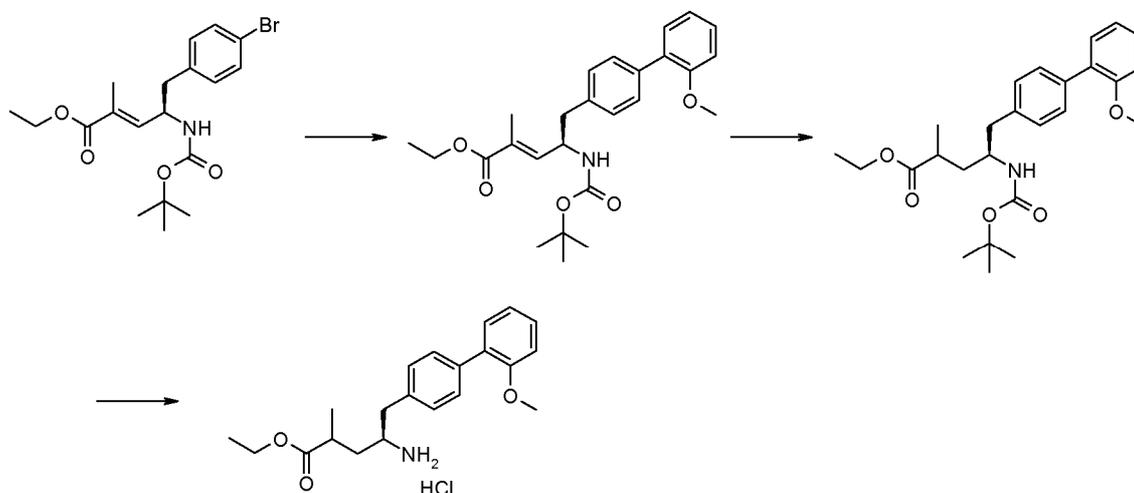
- 5 Etapa 1: A una solución de éster de bencilo del ácido (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (1,12 g, 2,27 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml). Después de su agitación durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en DCM) para dar éster de bencilo del ácido (S)-2-((S)-1-carboxi-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico. EM:  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) 438; Tiempo de retención por HPLC 0,73 min (Condiciones J para HPLC).
- 10 Etapa 2: A una solución de éster de bencilo del ácido (S)-2-((S)-1-carboxi-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (600 mg, 1,37 mmol) en DCM (7 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) se añadió trifosgeno (407 mg, 1,37 mmol). Después de su agitación durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agitó durante un periodo adicional de 0,5 horas hasta que la generación de gas era completa. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada y se concentró. Esto se disolvió en DCM (7 ml) y se añadió metanosulfonamida (195 mg, 2,06 mmol). Después de su agitación a ta durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en DCM) para dar éster de bencilo del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico. EM:  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) 515; Tiempo de retención por HPLC 1,58 min (Condiciones I para HPLC).
- 20 Etapa 3: Esto se disolvió en EtOAc. Se añadió un 5 % de Pd-C (146 mg) y se hidrogenó con globo de H<sub>2</sub> a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el producto filtrado se concentró. El sólido resultante se recrystalizó a partir de MeOH para dar ácido (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico. EM:  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) 425; Tiempo de retención por HPLC 1,14 min (Condiciones I para HPLC).

25 Compuesto intermedio 46-1: éster de bencilo del ácido  
 (S)-2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto intermedio 46-1 se preparó usando un procedimiento similar al del compuesto intermedio 42 y el compuesto intermedio 43 con reactivos apropiados. EM:  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) 494; Tiempo de retención por HPLC 1,50 min (Condiciones J para HPLC).

Compuesto intermedio 47: Síntesis de sal de ácido clorhídrico del éster de etilo del ácido (S)-4-amino-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico

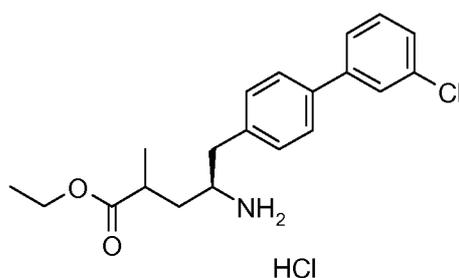


5 La mezcla de éster de etilo del ácido (R)-5-(4-bromo-fenil)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico (600 mg, 1,455 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (243 mg, 1,601 mmol) y 1,1'-[Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), que forma complejo con diclorometano (59,4 mg, 0,073 mmol) en tolueno (15 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, a continuación se añadió la solución de carbonato sódico (2 M, 1,455 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 600 mg de un aceite de color marrón pálido. Tiempo de retención por HPLC = 1,49 minutos (condiciones A): EM 457,4 (M+18)

15 A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (R)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico (500 mg, 1,138 mmol) en etanol (15 ml) se añadió Pt/C (10 %, 50 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol. La sustancia filtrada se concentró para proporcionar 471 mg de un aceite incoloro. El material obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención por HPLC = 1,53 minutos (condiciones A): EM 459,5 (M+18)

20 A continuación, a una solución de éster de etilo del ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (473 mg, 1,017 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl en dioxano (4 M, 1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención por HPLC = 1,28 minutos (condiciones A): EM 342,4 (M+1).

25 Compuesto intermedio 47-1: Síntesis de sal de ácido clorhídrico del éster de etilo del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico

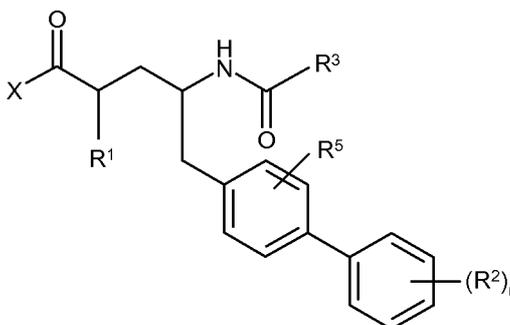


30 El compuesto intermedio 2 se preparó usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el compuesto intermedio 1. Para el compuesto intermedio se usó ácido 2,3-clorofenilborónico en lugar del ácido 2-metoxifenilborónico descrito en el compuesto intermedio 1. Tiempo de retención por HPLC = 1,59 minutos (condiciones A): EM 346,2 (M+1).

Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

Realización 1. Un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4.24.11., para su uso en el tratamiento, la mejora o la prevención de nefropatía inducida por medio de contraste; en el que el inhibidor de endopeptidasa neutra es:

5 a) un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

**R<sup>1</sup>** es alquilo C<sub>1-7</sub>;

para cada aparición, **R<sup>2</sup>** es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo; en la que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición, son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

**R<sup>3</sup>** es A<sup>1</sup>C(O)X<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>;

**R<sup>4</sup>** es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, nitro, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -C(O)alquilo C<sub>1-7</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo;

**R<sup>5</sup>** es H, halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; y

**X** y **X<sup>1</sup>** son independientemente OH, -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-bencilo u -O-arilo C<sub>6-10</sub>; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

**A<sup>1</sup>** es un enlace; o

**A<sup>1</sup>** es un alquilenilo C<sub>2-6</sub> lineal o ramificado; o

**A<sup>1</sup>** es un alquilenilo C<sub>1-4</sub> lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O, NR<sup>a</sup>; y A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>a</sup> para cada aparición, es independientemente H, alquilo C<sub>1-7</sub> o CH<sub>2</sub>C(O)OH; o

**A<sup>1</sup>** es un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo en la que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; o

**A<sup>1</sup>** es -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-aril C<sub>6-10</sub>-, -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-heteroaril- o -alquilenilo C<sub>1-4</sub>-heterociclil-, en la que A<sup>1</sup> puede estar en cualquier dirección; y

**A<sup>2</sup>** es un enlace o un alquilenilo C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, O-Acetato y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

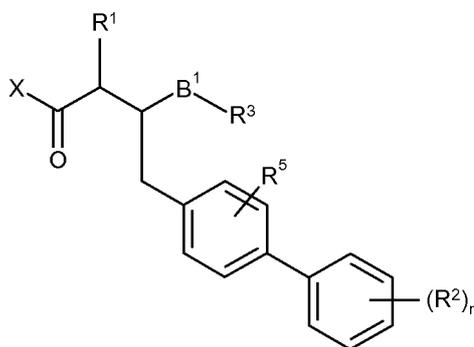
**n** es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

o

b) un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

**R<sup>1</sup>** es H, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxí, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halógeno, -SH, -S-alquilo C<sub>1-7</sub> o NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

**R<sup>2</sup>** para cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, alcanoilamino C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxí, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo; en la que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

**R<sup>3</sup>** es A<sup>1</sup>-C(O)X<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>;

**R<sup>4</sup>** es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxí, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-7</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo; o **R<sup>4</sup>** es un heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, hidroxí, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, amino, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo;

**R<sup>5</sup>** es H, halo, hidroxí, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; y

**X** y **X<sup>1</sup>** son independientemente OH, -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-bencilo u -O-arilo C<sub>6-10</sub>; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, y C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

**B<sup>1</sup>** es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

**A<sup>1</sup>** es un enlace o un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxí y O-acetato; en la que dos alquilos geminales se pueden combinar opcionalmente para formar un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o

**A<sup>1</sup>** es un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; o

**A<sup>1</sup>** es un alqueno C<sub>1-4</sub> lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O, NR<sup>a</sup>, y A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>a</sup> para cada aparición, es independientemente H, alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)OH; o **A<sup>1</sup>** es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxí, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, y -OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; o **A<sup>1</sup>** es a cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

**A<sup>1</sup>** es -alqueno C<sub>1-4</sub>-aril C<sub>6-10</sub>-, -alqueno C<sub>1-4</sub>-heteroaril- o -alqueno C<sub>1-4</sub>-heterociclil-, en la que **A<sup>1</sup>** puede estar en cualquier dirección; y

**A<sup>2</sup>** es un enlace o un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxí, O-Acetato y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

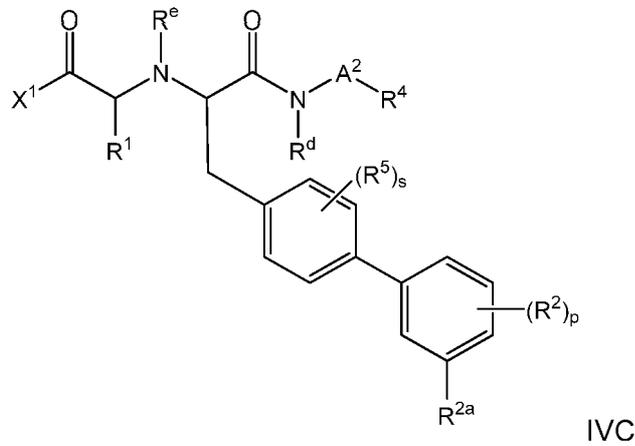
**n** es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

o

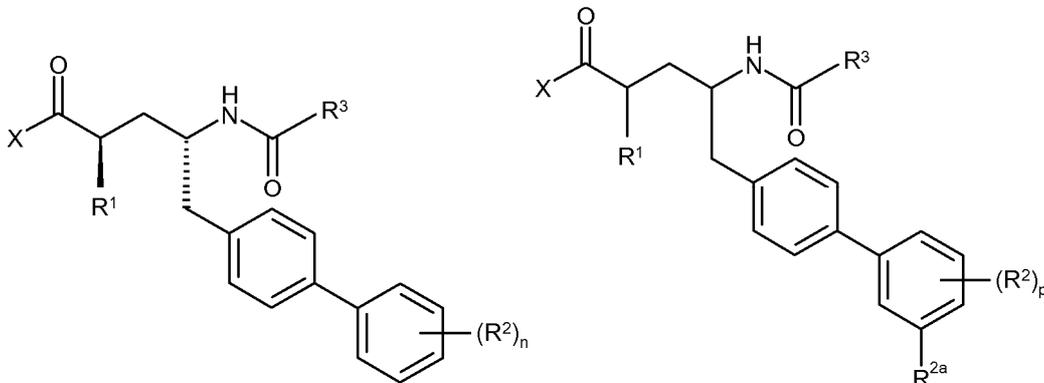
c) un compuesto de Fórmula IVC:



en la que:

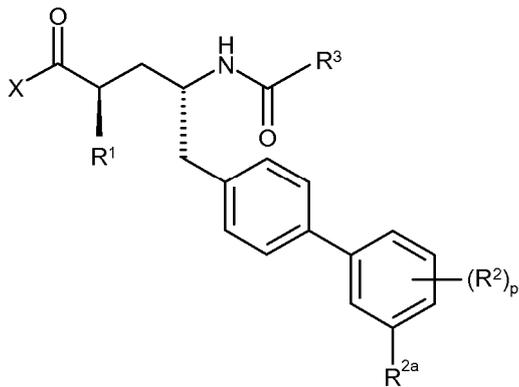
- 5 X<sup>1</sup> representa OH u O-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 para cada aparición, R<sup>2</sup> es independientemente alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;  
 R<sup>2a</sup> es halo;  
 R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 A<sup>2</sup> es un enlace o una cadena de alquileno C<sub>1-3</sub>;  
 10 R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en la que cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>5</sup> para cada aparición es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; o  
 15 R<sup>d</sup>, A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>, junto con el nitrógeno al que R<sup>d</sup> y A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup> están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 s es 0 o un número entero de 1 a 4;  
 20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 2. Un inhibidor de endopeptidasa neutra para su uso de acuerdo con la realización 1, que es un compuesto de Fórmula:

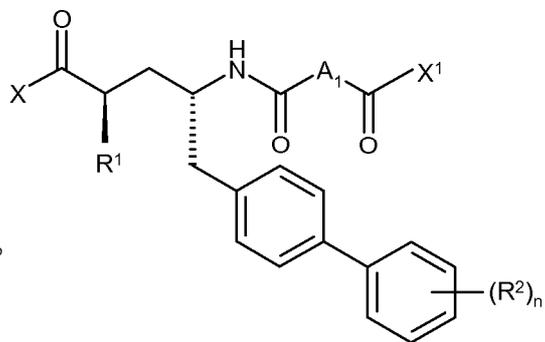


Fórmula II-A

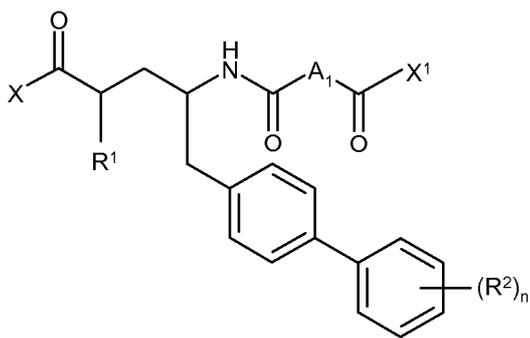
Fórmula II-B



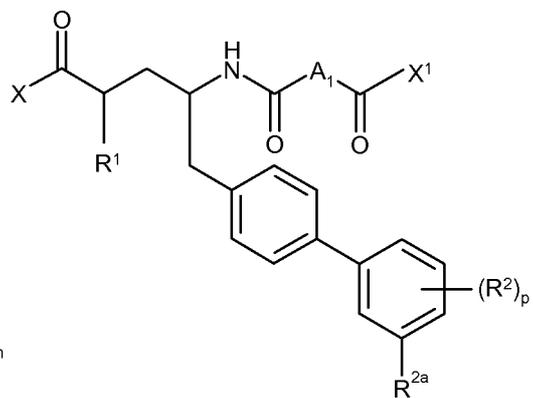
Fórmula II-C



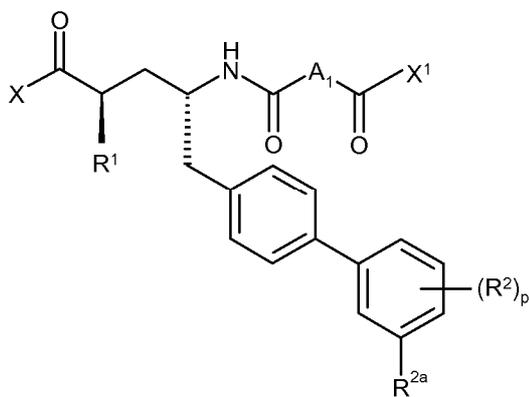
Fórmula II-D



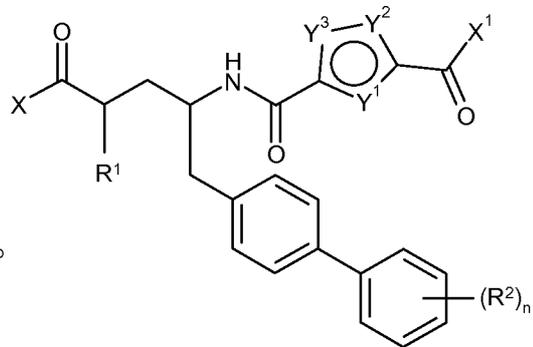
Fórmula II-E



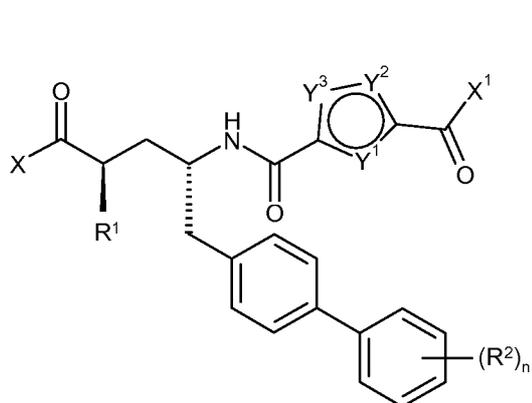
Fórmula II-F



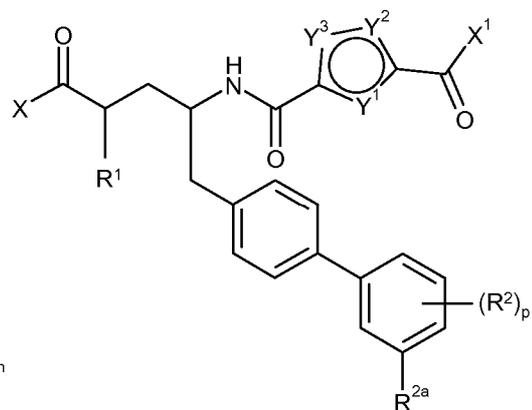
Fórmula II-G



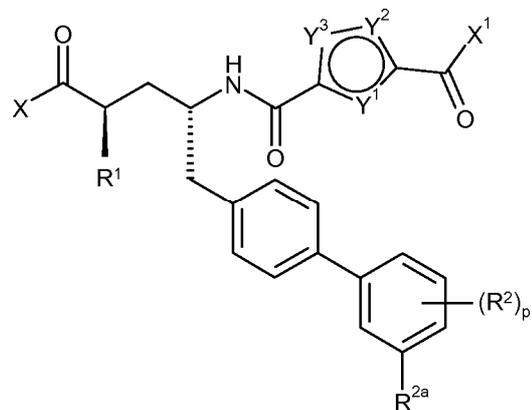
Fórmula II-H



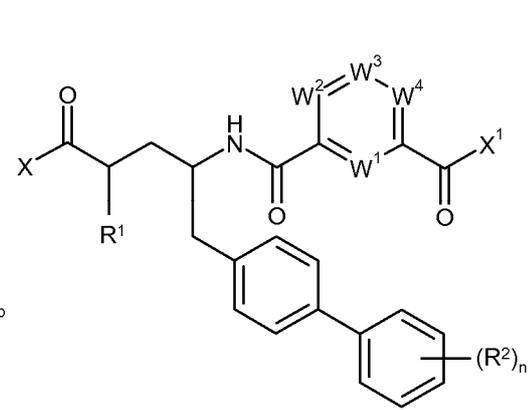
Fórmula II-I



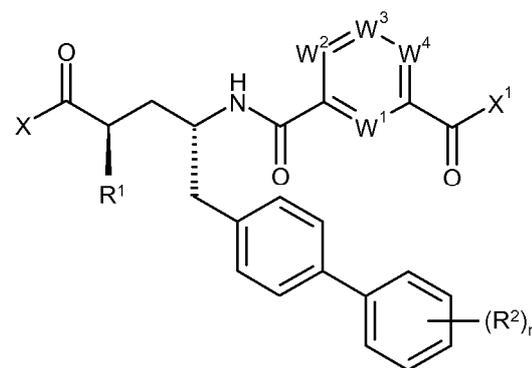
Fórmula II-J



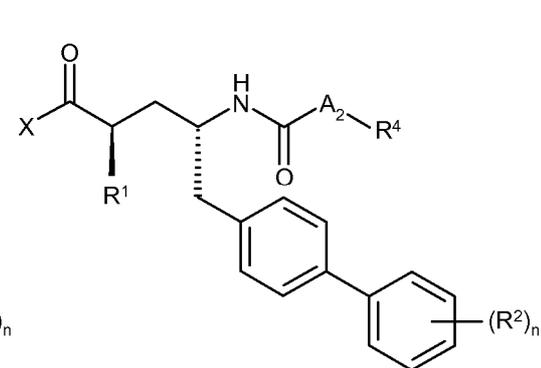
Fórmula II-K



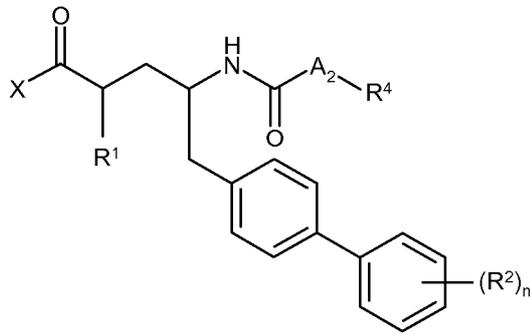
Fórmula II-L



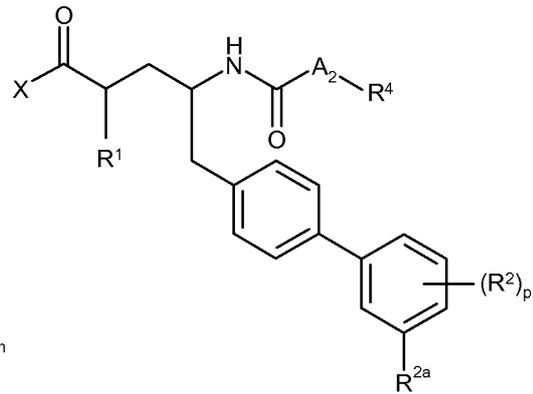
Fórmula II-M



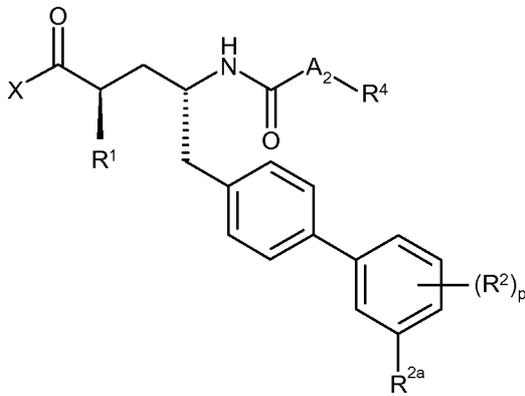
Fórmula II-N



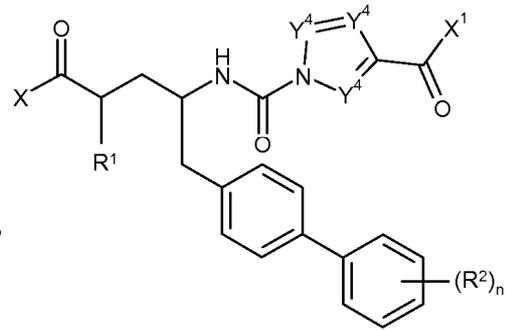
Fórmula II-O



Fórmula II-P

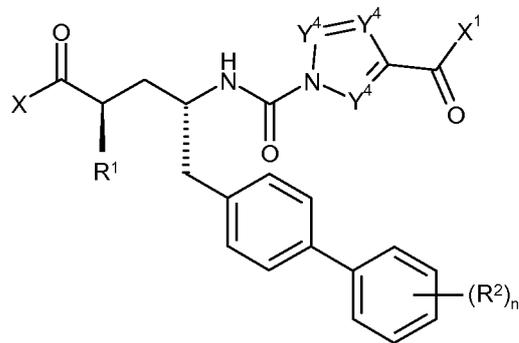


Fórmula II-Q



Fórmula II-R

o

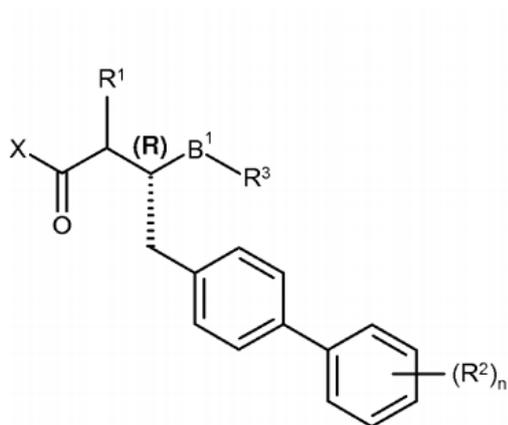


Fórmula II-S

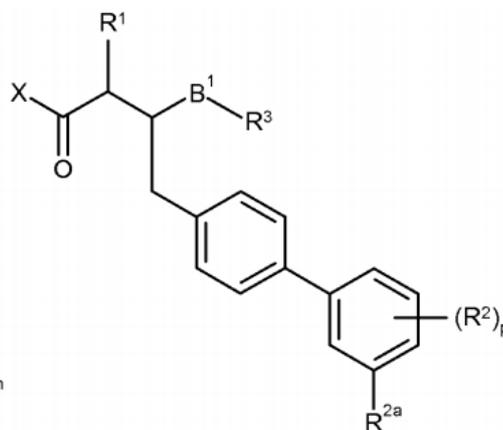
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>f</sup>, en las que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición, son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;  
 5 e Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos

un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada  $Y^4$  es independientemente N, S, O o CH.

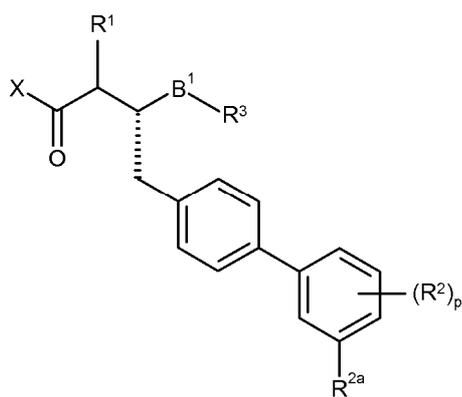
Realización 3. Un inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con la realización 1, que es un compuesto de Fórmula:



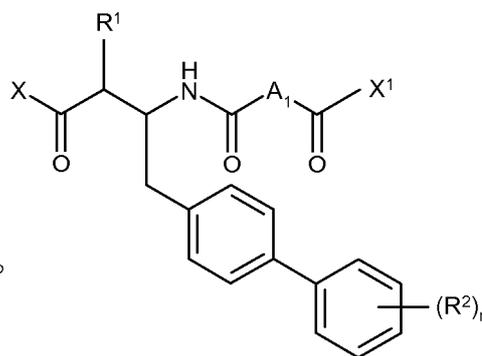
Fórmula III-A



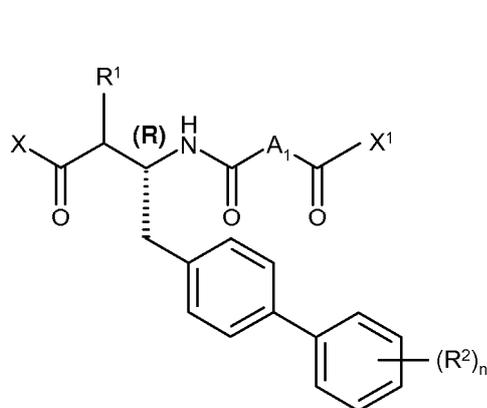
Fórmula III-B



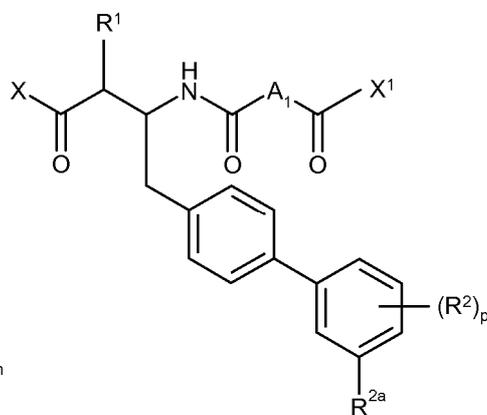
Fórmula III-C



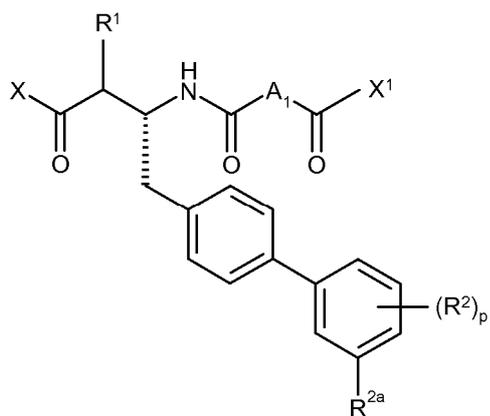
Fórmula III-D



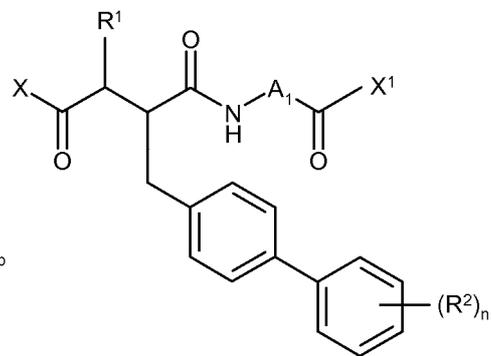
Fórmula III-E



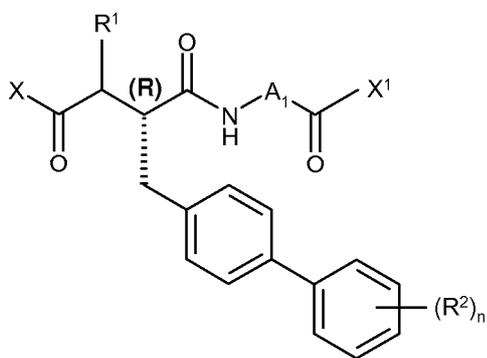
Fórmula III-F



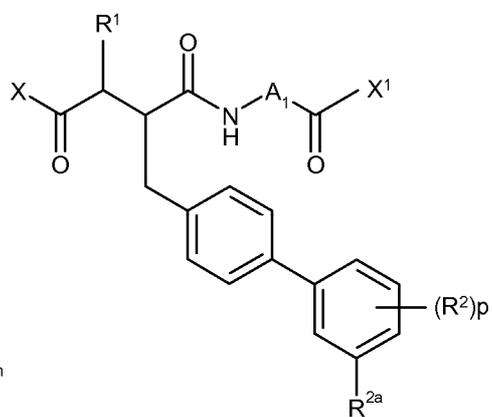
F3rmula III-G



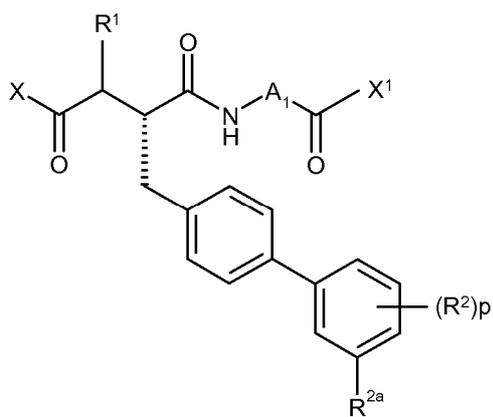
F3rmula III-H



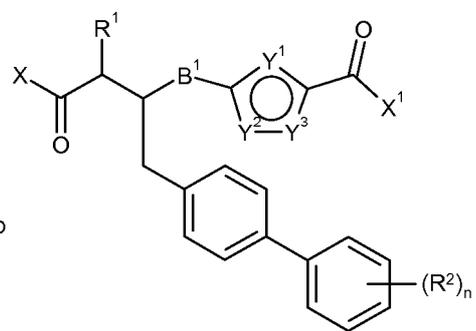
F3rmula III-I



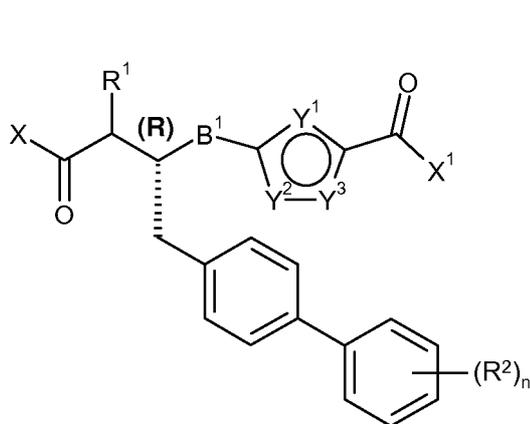
F3rmula III-J



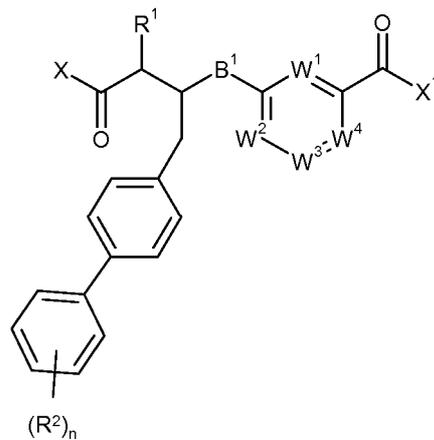
F3rmula III-K



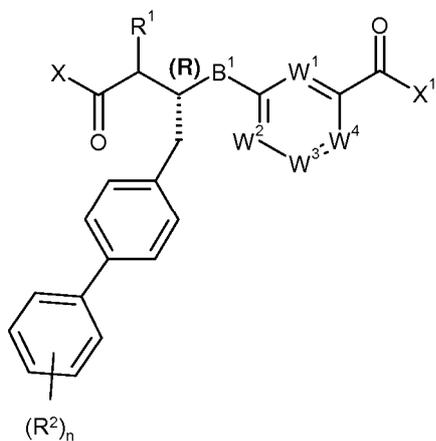
F3rmula III-L



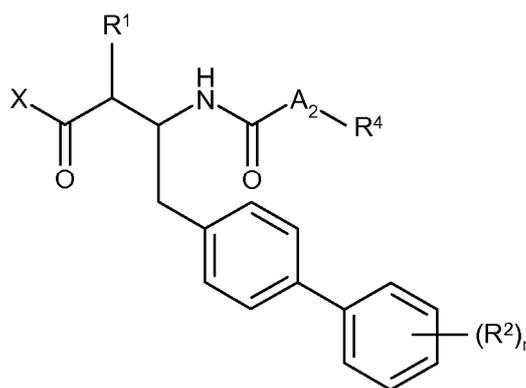
Fórmula III-M



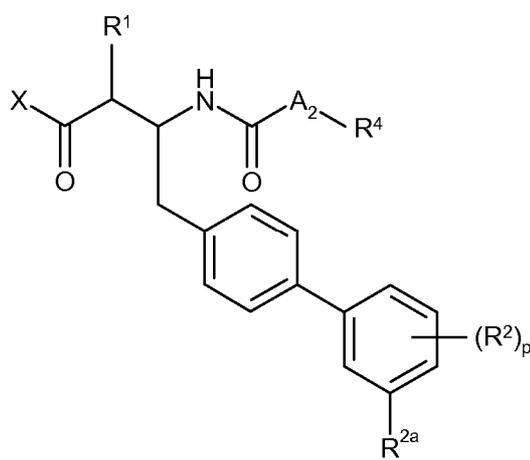
Fórmula III-N



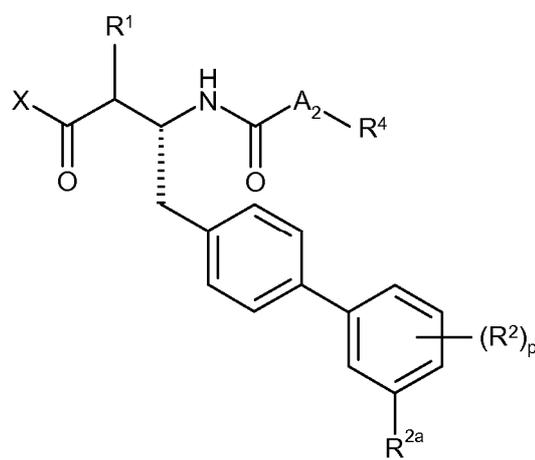
Fórmula III-O



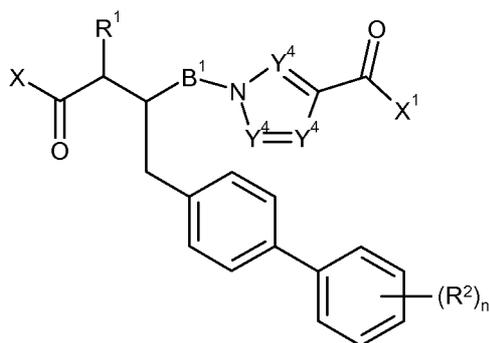
Fórmula III-P



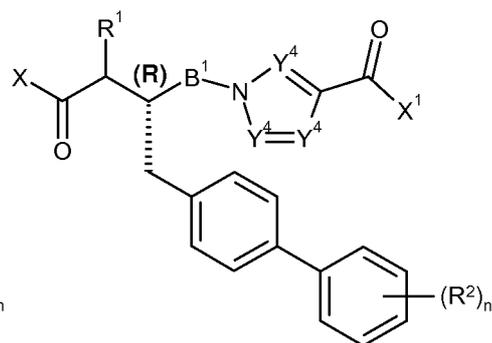
Fórmula III-Q



Fórmula III-R



Fórmula III-S



o Fórmula III-T

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>f</sup>, en las que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>; e Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH.

Realización 4. Un inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con la realización 3, que es un compuesto de Fórmula III-F o III-G, en la que A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 5. Un inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con la realización 4 en la que R<sup>1</sup> es H, p es 0; X y X<sup>1</sup> son independientemente OH u -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, R<sup>2a</sup> es cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 6. Un inhibidor de endopeptidasa neutra para su uso de acuerdo con las realizaciones 1 a 5, en combinación con al menos un agente terapéutico distinto como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

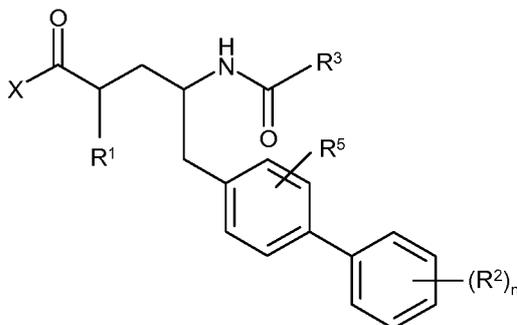
Realización 7. Un inhibidor de endopeptidasa neutra para su uso de acuerdo con la realización 6, en el que el agente terapéutico distinto se selecciona entre antagonista de receptor de adenosina, un bloqueador de los canales de calcio, un agente antiapoptótico, un antioxidante, un inhibidor de MAP quinasa, una prostaciclina o un análogo de prostaciclina, antagonista de endotelina, un quelante de iones y un agonista del receptor de dopamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha visto que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la actividad de endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) tales como las enfermedades que se desvelan en el presente documento.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora o prevención de nefropatía inducida por medio de contraste en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de endopeptidasa neutra es:

5 a) un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

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

para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NO_2$ , CN, halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o heterociclilo; en la que  $R^b$  y  $R^c$  para cada aparición, son independientemente H o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  o  $A^2-R^4$ ;

$R^4$  es arilo  $C_{6-10}$  o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , nitro, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-7}$  y bencilo;

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

$X$  y  $X^1$  son independientemente OH,  $-O$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ bencilo u  $-O$ arilo  $C_{6-10}$ ; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-C(O)N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ ;

$A^1$  es un enlace ; o

$A^1$  es un alqueno  $C_{2-6}$  lineal o ramificado; o

$A^1$  es un alqueno  $C_{1-4}$  lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O,  $NR^a$ ; y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-7}$ ; en la que  $R^a$  para cada aparición, es independientemente H, alquilo  $C_{1-7}$  o  $CH_2C(O)OH$ ; o

$A^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo en la que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo,  $NR^bR^c$ ,  $OCH_2CO_2H$ , y  $OCH_2C(O)NH_2$ ; o

$A^1$  es  $-$ alqueno  $C_{1-4}$ -aril  $C_{6-10}$ -,  $-$ alqueno  $C_{1-4}$ -heteroaril- o  $-$ alqueno  $C_{1-4}$ -heterociclil-, en la que  $A^1$  puede estar en cualquier dirección; y

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

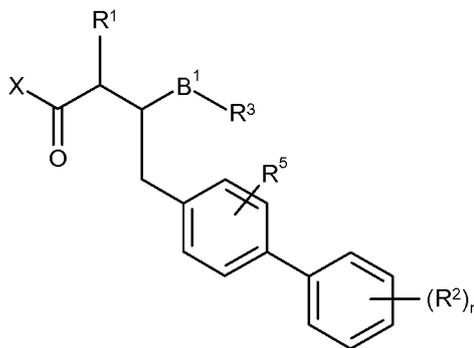
$n$  es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

o

b) un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

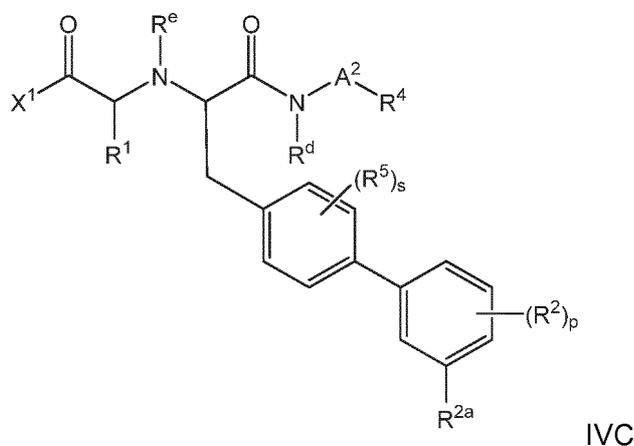
- 5 **R<sup>1</sup>** es H, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halógeno, -SH, -S-alquilo C<sub>1-7</sub> o NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;  
**R<sup>2</sup>** para cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, alcanoilamino C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo; en la que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;  
**R<sup>3</sup>** es A<sup>1</sup>-C(O)X<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>;  
10 **R<sup>4</sup>** es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-7</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo; o **R<sup>4</sup>** es un heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, amino, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo;  
15 **R<sup>5</sup>** es H, halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o haloalquilo C<sub>1-7</sub>; y  
**X** y **X<sup>1</sup>** son independientemente OH, -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-bencilo u -O- arilo C<sub>6-10</sub>; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, y C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;  
20 **B<sup>1</sup>** es -C(O)NH- o -NHC(O)-;  
**A<sup>1</sup>** es un enlace o un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxilo y O-acetato; en la que dos alquilos geminales se pueden combinar opcionalmente para formar un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o  
25 **A<sup>1</sup>** es un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; o  
**A<sup>1</sup>** es un alqueno C<sub>1-4</sub> lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O, NR<sup>a</sup>; y A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>a</sup> para cada aparición, es independientemente H, alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)OH; o  
30 **A<sup>1</sup>** es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, y -OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; o  
35 **A<sup>1</sup>** es un cicloalquilo C<sub>1-7</sub>;  
**A<sup>1</sup>** es -alqueno C<sub>1-4</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>-, -alqueno C<sub>1-4</sub>-heteroarilo- o -alqueno C<sub>1-4</sub>-heterociclilo-, en la que **A<sup>1</sup>** puede estar en cualquier dirección; y  
**A<sup>2</sup>** es un enlace o un alqueno C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, O-Acetato y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
40 **n** es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

- 45 cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

o

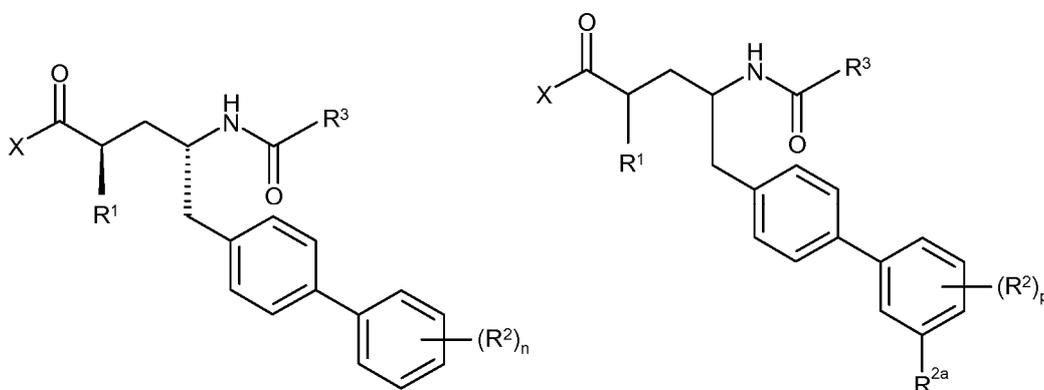
c) un compuesto de Fórmula IVC:



en la que:

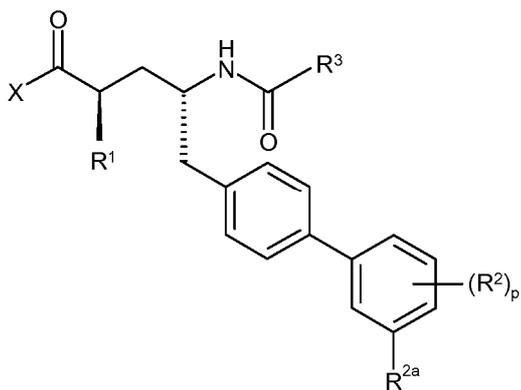
- 5  $X^1$  representa OH u O-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 $R^1$  es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;  
 $R^{2a}$  es halo;  
 $R^d$  y  $R^e$  son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 $A^2$  es un enlace o una cadena de alquileno C<sub>1-3</sub>;  
 10  $R^4$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en la que cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 $R^5$  para cada aparición es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; o  $R^d$ ,  $A^2-R^4$ , junto con el nitrógeno al que  $R^d$  y  $A^2-R^4$  están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 15  $p$  es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 $s$  es 0 o un número entero de 1 a 4;  
 20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11., de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto tiene la Fórmula:

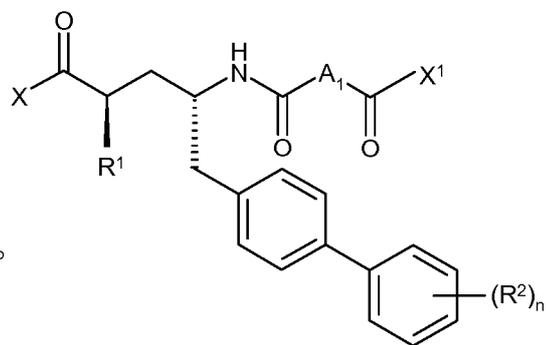


Fórmula II-A

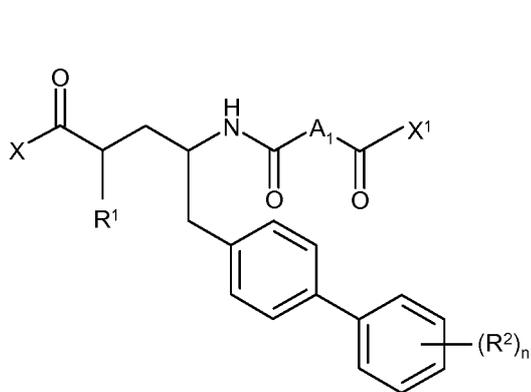
Fórmula II-B



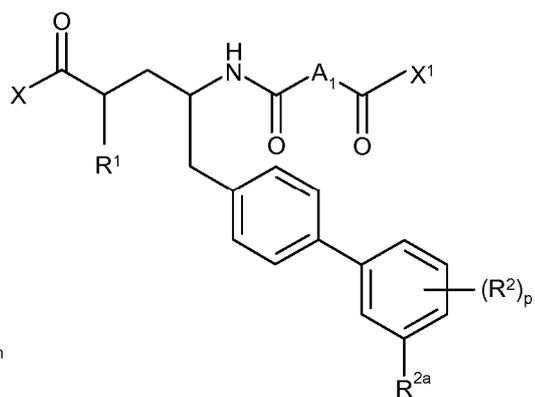
F6rmula II-C



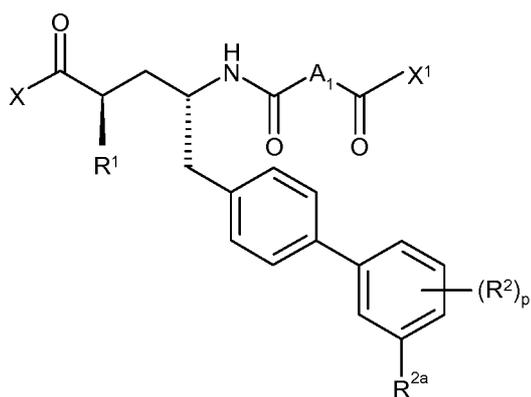
F6rmula II-D



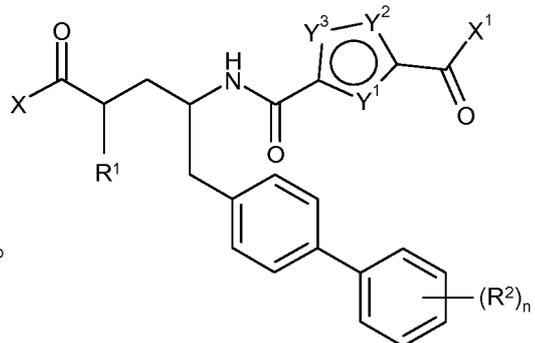
F6rmula II-E



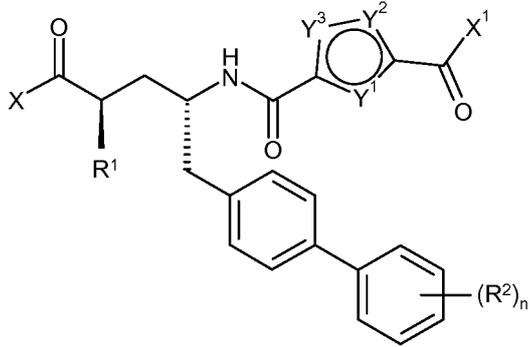
F6rmula II-F



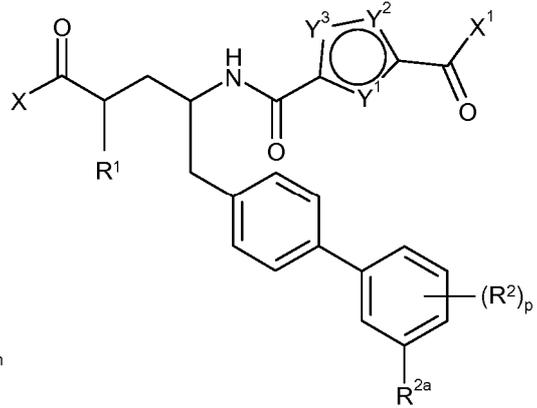
F6rmula II-G



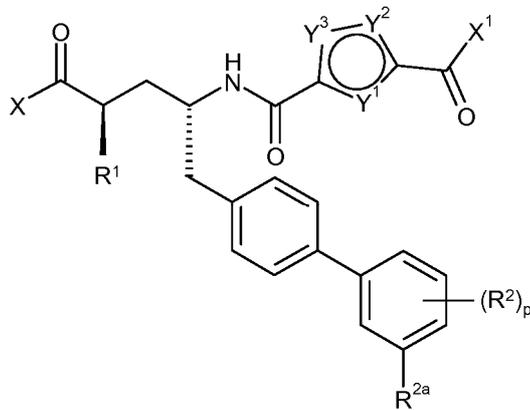
F6rmula II-H



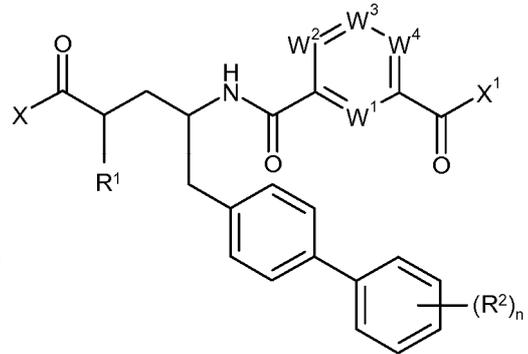
Fórmula II-I



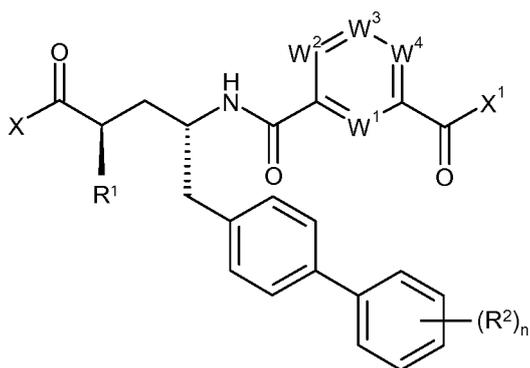
Fórmula II-J



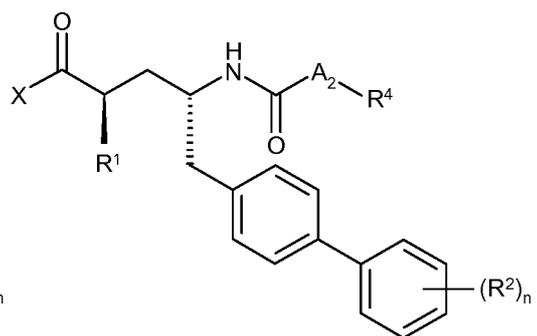
Fórmula II-K



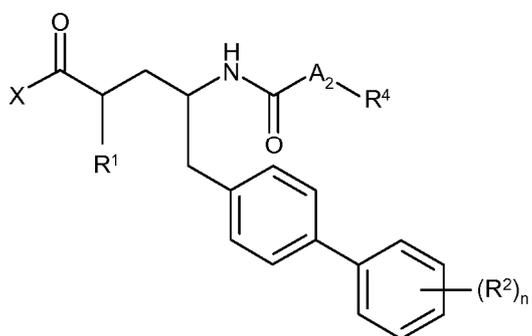
Fórmula II-L



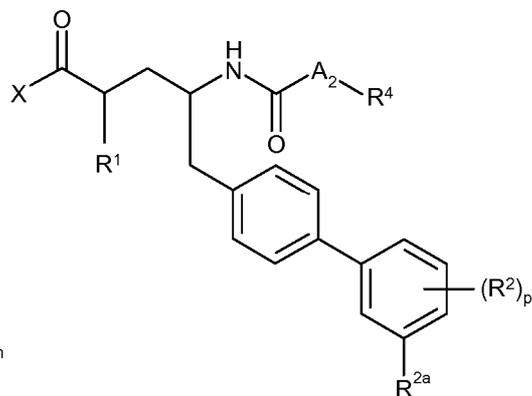
Fórmula II-M



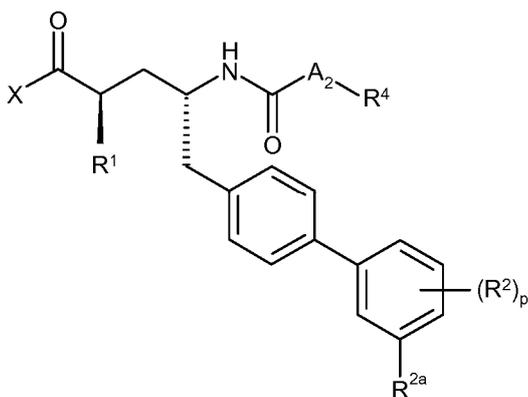
Fórmula II-N



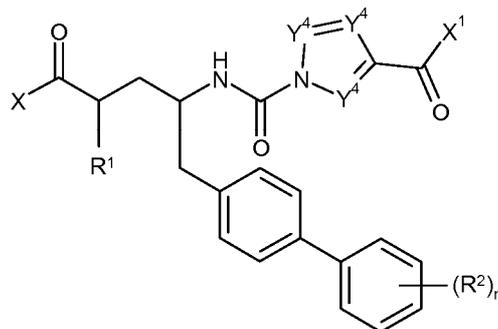
Fórmula II-O



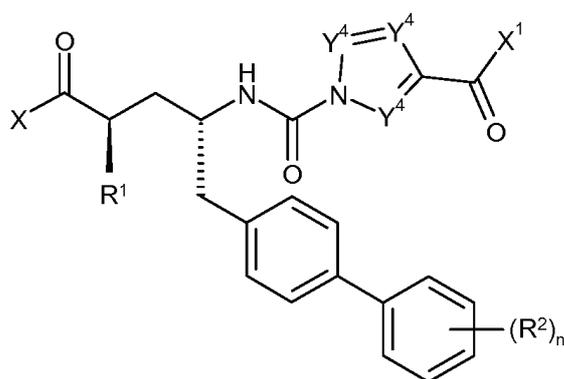
Fórmula II-P



Fórmula II-Q



Fórmula II-R



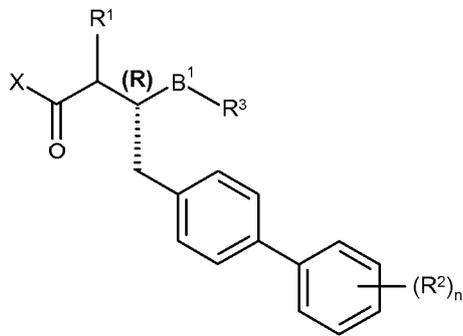
O

Fórmula II-S

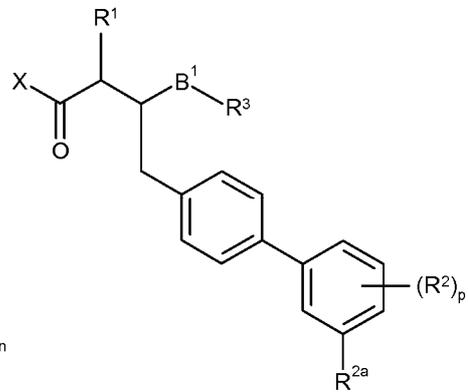
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>f</sup>, en las que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición, son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

5 e Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH.

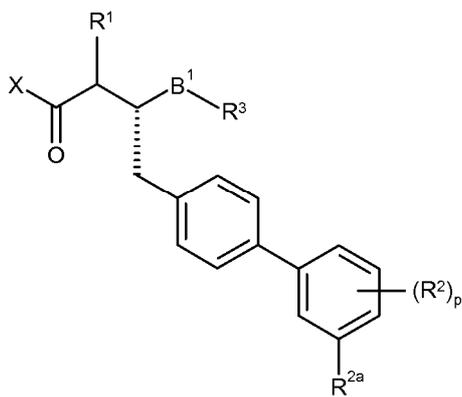
3. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11., de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de las siguientes Fórmulas:



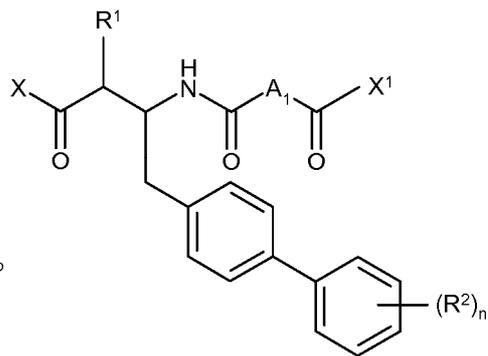
Fórmula III-A



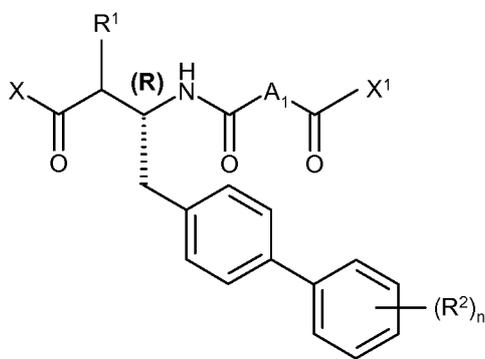
Fórmula III-B



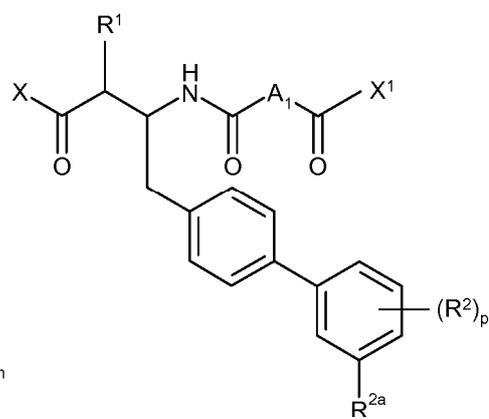
Fórmula III-C



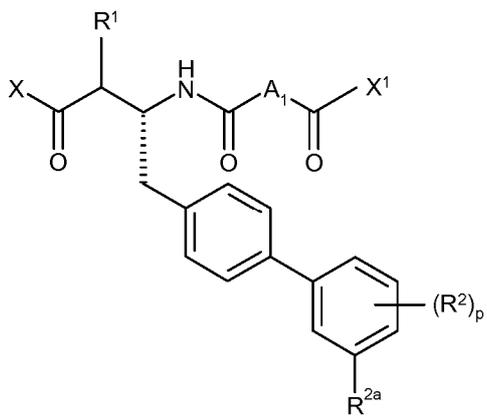
Fórmula III-D



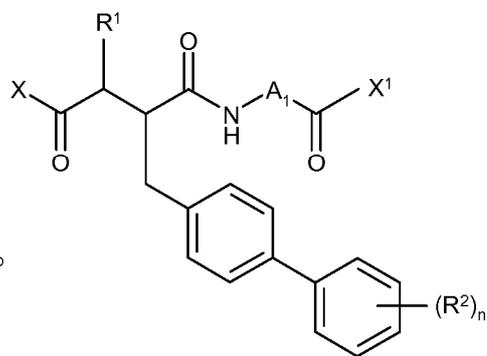
Fórmula III-E



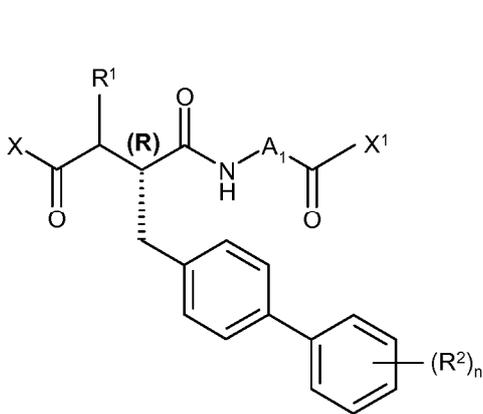
Fórmula III-F



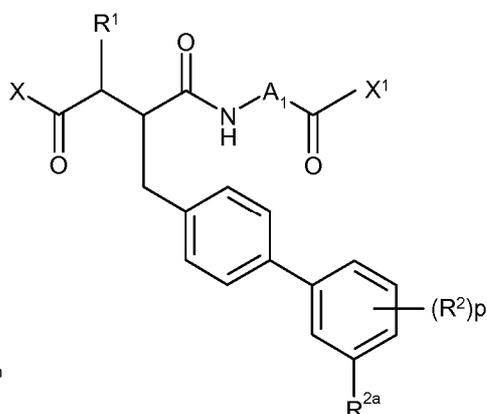
Fórmula III-G



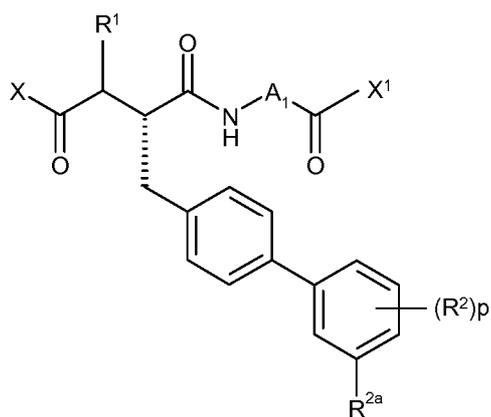
Fórmula III-H



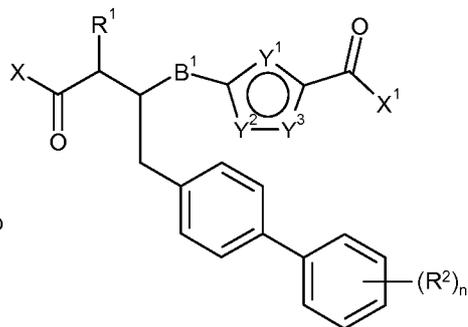
Fórmula III-I



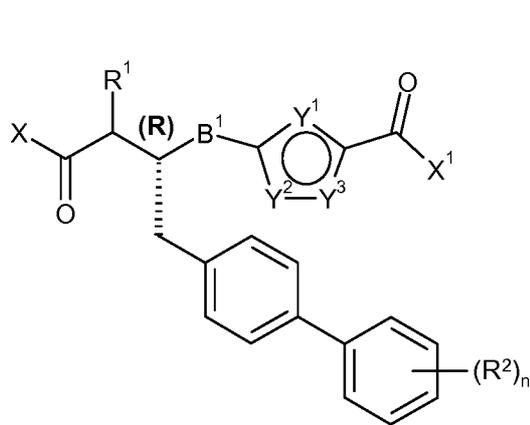
Fórmula III-J



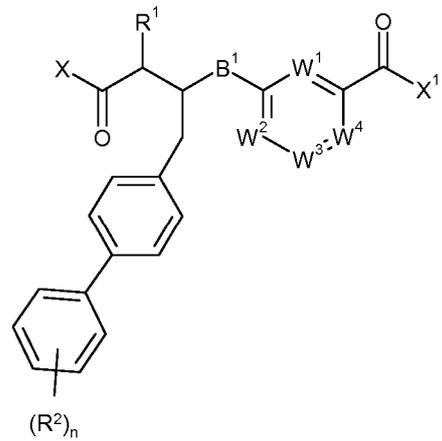
Fórmula III-K



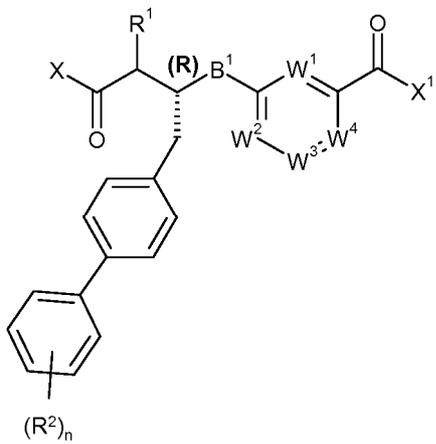
Fórmula III-L



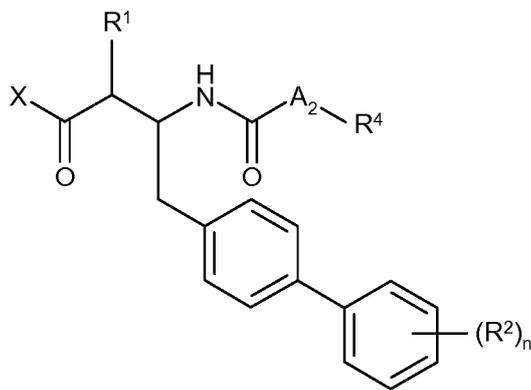
F3-M



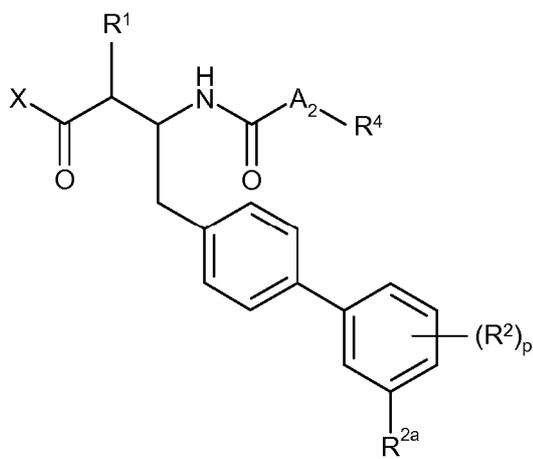
F3-N



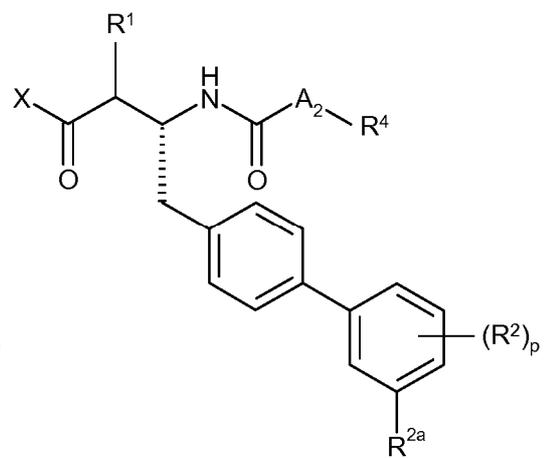
F3-O



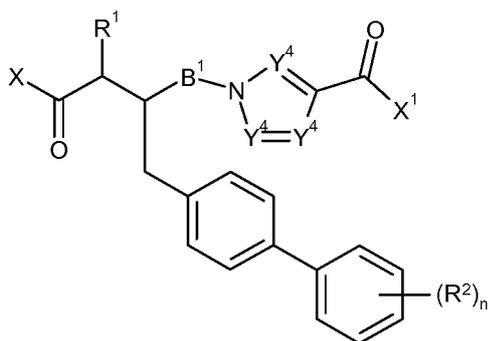
F3-P



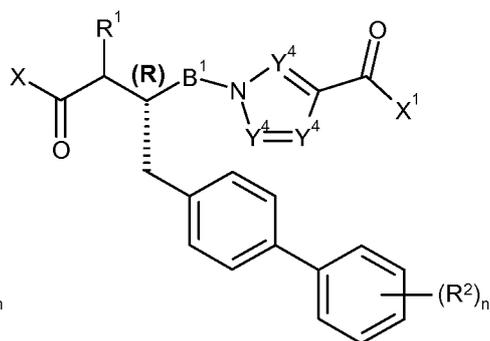
F3-Q



F3-R



Fórmula III-S

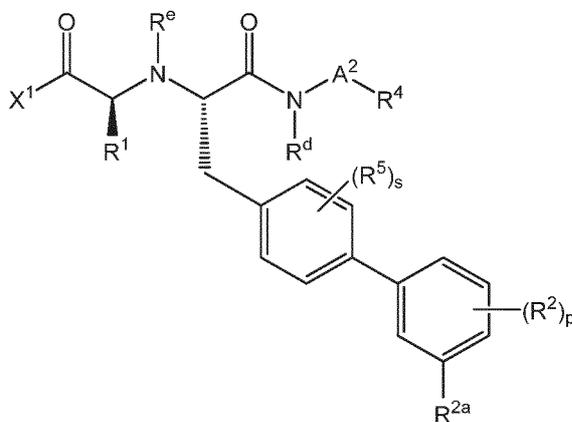


Fórmula III-T

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>f</sup>, en las que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>g</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>; e Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH.

4. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11., de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es H, p es 0; X y X<sup>1</sup> son independientemente OH u -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, R<sup>2a</sup> es cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11., de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto es de Fórmula:



Fórmula IV-D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R<sup>2a</sup> es halo.

15 6. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11., de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto se selecciona entre:

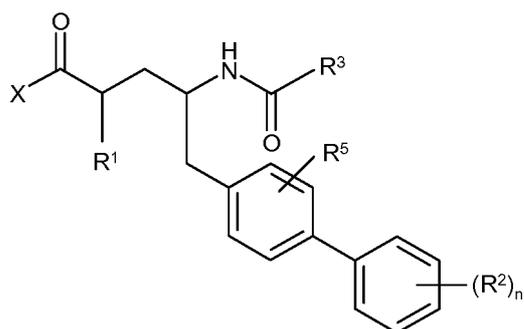
éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;  
 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;  
 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico; y  
 20 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con al menos un agente terapéutico distinto como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

8. Uso de un inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el agente terapéutico distinto se selecciona entre antagonista de receptor de adenosina, un bloqueador de los canales de calcio, un agente antiapoptótico, un antioxidante, un inhibidor de MAP quinasa, una prostaciclina o un análogo de prostaciclina, antagonista de endotelina, un quelante de iones y un agonista del receptor de dopamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de nefropatía inducida por medio de contraste en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de endopeptidasa neutra es:

a) un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

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

para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NO_2$ , CN, halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o heterociclilo; en la que  $R^b$  y  $R^c$  para cada aparición, son independientemente H o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^3$  es  $A^1C(O)X^1$  o  $A^2-R^4$ ;

$R^4$  es arilo  $C_{6-10}$  o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxi-alquilo  $C_{1-7}$ ,  $NR^bR^c$ , nitro, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo, alquilo  $C_{1-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-7}$  y bencilo;

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

$X$  y  $X^1$  son independientemente OH,  $-O$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-7}$ ,  $-NHS(O)_2$ -bencilo u  $-O$ -arilo  $C_{6-10}$ ; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-C(O)N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ ;

$A^1$  es un enlace; o

$A^1$  es un alqueno  $C_{2-6}$  lineal o ramificado; o

$A^1$  es un alqueno  $C_{1-4}$  lineal en el que uno o más átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O,  $NR^a$ ; y  $A^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-7}$ ; en la que  $R^a$  para cada aparición, es independientemente H, alquilo  $C_{1-7}$  o  $CH_2C(O)OH$ ; o

$A^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo en la que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halo-alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , halo,  $NR^bR^c$ ,  $OCH_2CO_2H$ , y  $OCH_2C(O)NH_2$ ; o

$A^1$  es  $-alqueno C_{1-4}$ -arilo  $C_{6-10}$ -,  $-alqueno C_{1-4}$ -heteroaril- o  $-alqueno C_{1-4}$ -heterociclil-, en la que  $A^1$  puede estar en cualquier dirección; y

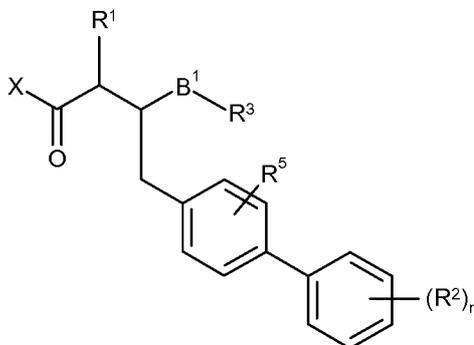
$A^2$  es un enlace o un alqueno  $C_{1-7}$  lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_{1-7}$ , hidroxilo, O-Acetato y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

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

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

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un

heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;  
o  
b) un compuesto de Fórmula III:



5

Fórmula III

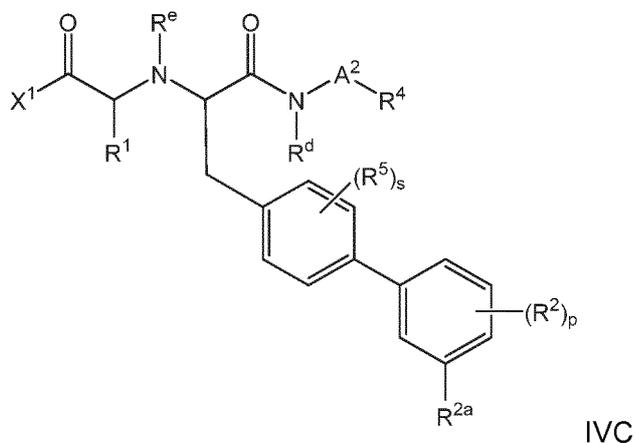
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R<sup>1</sup>** es H, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halógeno, -SH, -S-alquilo C<sub>1-7</sub> o NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;
- R<sup>2</sup>** para cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, alcanoilamino C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo; en la que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;
- R<sup>3</sup>** es A<sup>1</sup>-C(O)X<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>;
- R<sup>4</sup>** es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo, que puede ser monocíclico o bicíclico, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-7</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo; o R<sup>4</sup> es un heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, amino, C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-7</sub> y bencilo;
- R<sup>5</sup>** es H, halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; y
- X** y **X<sup>1</sup>** son independientemente OH, -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-bencilo u -O- arilo C<sub>6-10</sub>; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, y C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;
- B<sup>1</sup>** es -C(O)NH- o -NHC(O)-;
- A<sup>1</sup>** es un enlace o un alquileo C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxilo y O-acetato; en la que dos alquilos geminales se pueden combinar opcionalmente para formar un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o
- A<sup>1</sup>** es un alquilenilo C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; o
- A<sup>1</sup>** es un alquileo C<sub>1-4</sub> lineal en el que uno o más átomo o átomos de carbono está/están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre O, NR<sup>a</sup>, y A<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-7</sub>; en la que R<sup>a</sup> para cada aparición, es independientemente H, alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-O-alquilo C<sub>1-7</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)OH; o
- A<sup>1</sup>** es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, y -OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; o
- A<sup>1</sup>** es un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- A<sup>1</sup>** es -alquileo C<sub>1-4</sub>-aril C<sub>6-10</sub>-, -alquileo C<sub>1-4</sub>-heteroaril- o -alquileo C<sub>1-4</sub>-heterociclil-, en la que A<sup>1</sup> puede estar en cualquier dirección; y
- A<sup>2</sup>** es un enlace o un alquileo C<sub>1-7</sub> lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, O-Acetato y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- n** es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

45

en el que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende 5-10 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en la que cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente entre O, N y S;

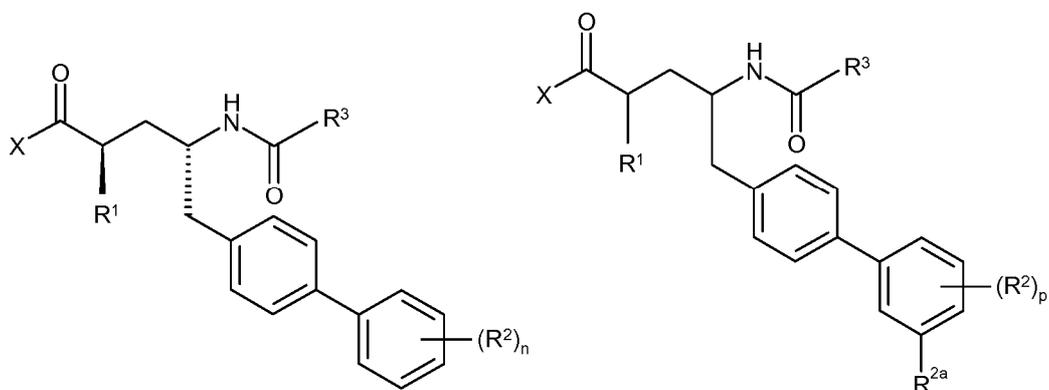
o  
c) un compuesto de Fórmula IVC:



en la que:

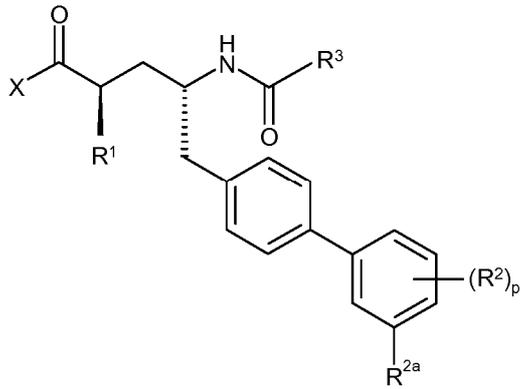
- 5  $X^1$  representa OH u O-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 $R^1$  es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 para cada aparición,  $R^2$  es independientemente alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;  
 $R^{2a}$  es halo;  
 $R^d$  y  $R^e$  son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 10  $A^2$  es un enlace o una cadena de alquilenos C<sub>1-3</sub>;  
 $R^4$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en la que cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 $R^5$  para cada aparición es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo-alquilo C<sub>1-7</sub>; o  
 $R^d$ ,  $A^2$ - $R^4$ , junto con el nitrógeno al que  $R^d$  y  $A^2$ - $R^4$  están unidos, forman un heterocicilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 15  $p$  es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 $s$  es 0 o un número entero de 1 a 4;  
 20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. de acuerdo con la reivindicación 9, para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto tiene la Fórmula:

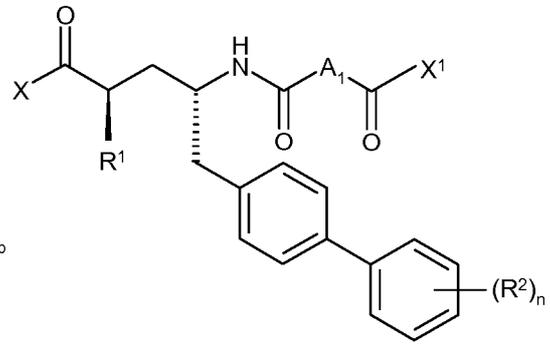


Fórmula II-A

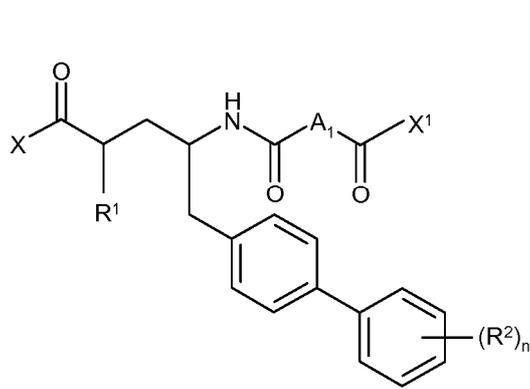
Fórmula II-B



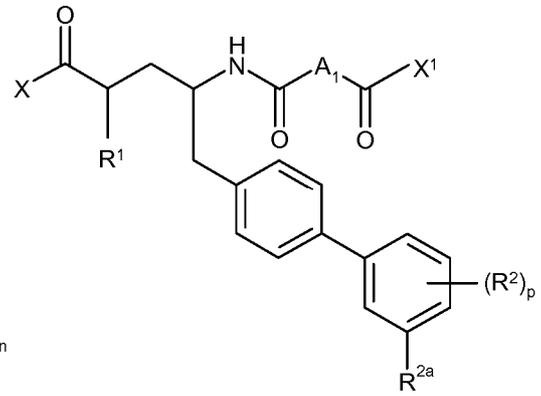
Fórmula II-C



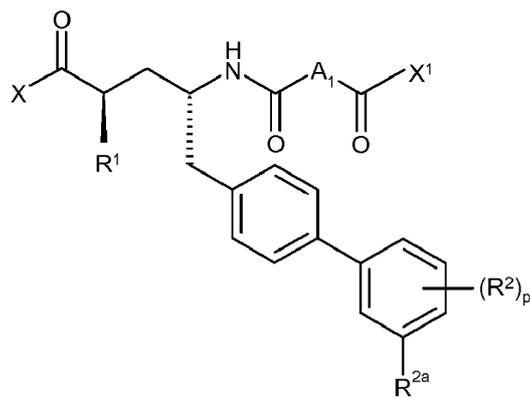
Fórmula II-D



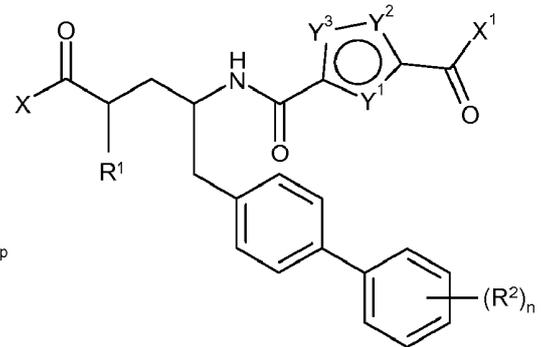
Fórmula II-E



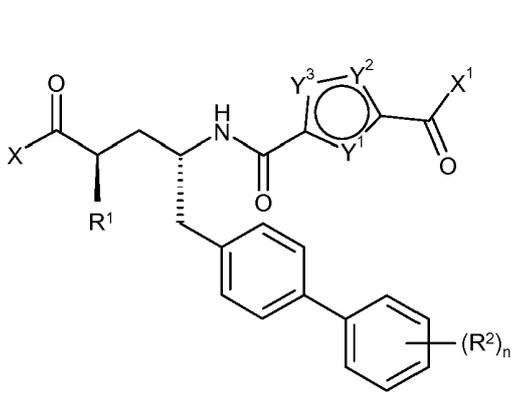
Fórmula II-F



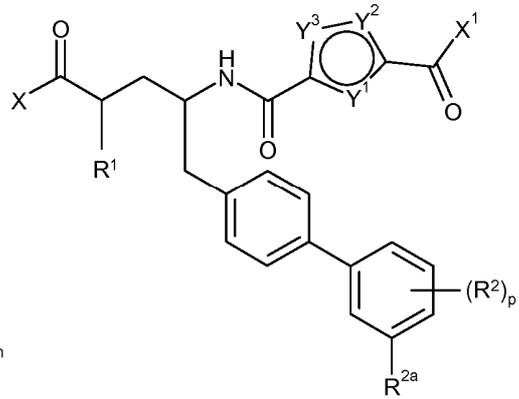
Fórmula II-G



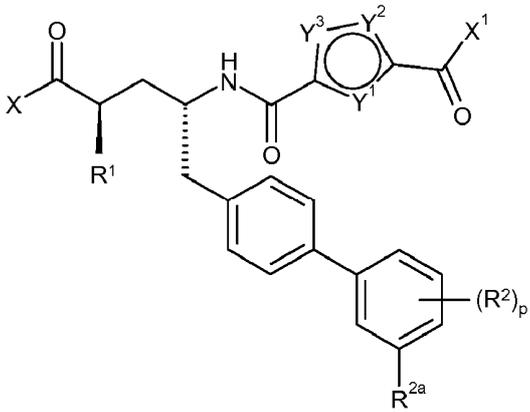
Fórmula II-H



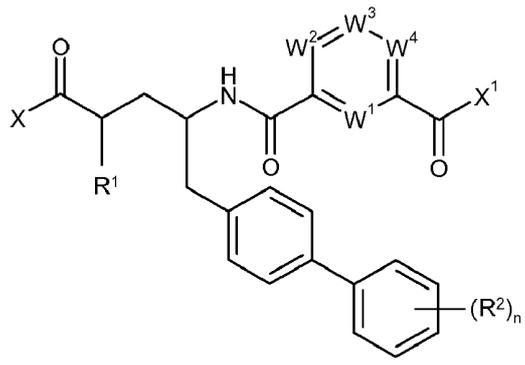
Fórmula II-I



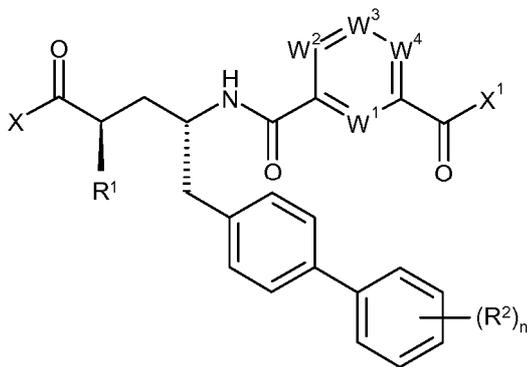
Fórmula II-J



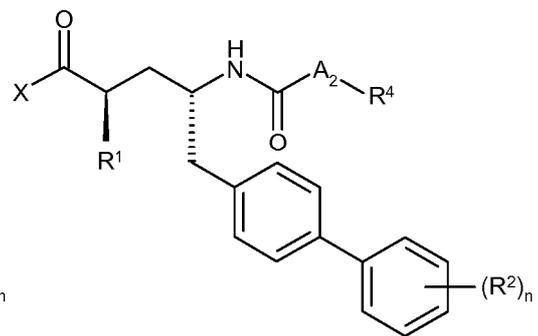
Fórmula II-K



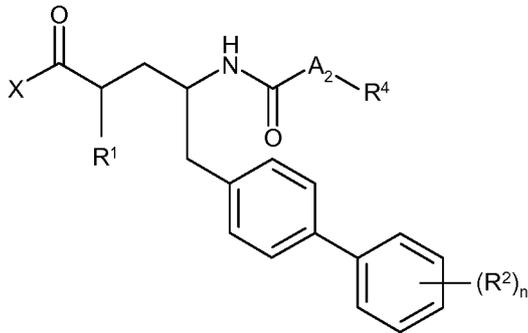
Fórmula II-L



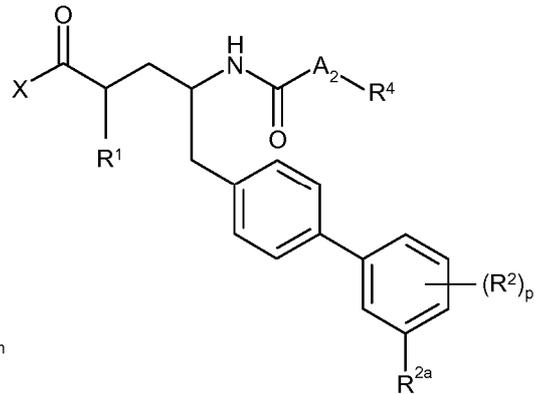
Fórmula II-M



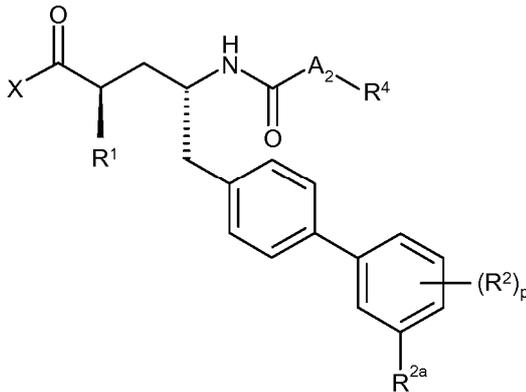
Fórmula II-N



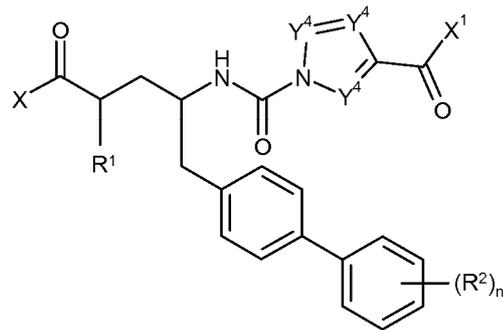
Fórmula II-O



Fórmula II-P

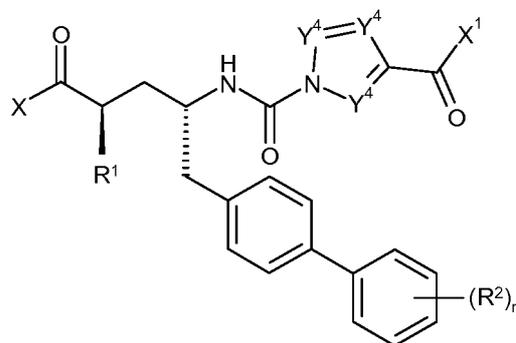


Fórmula II-Q



Fórmula II-R

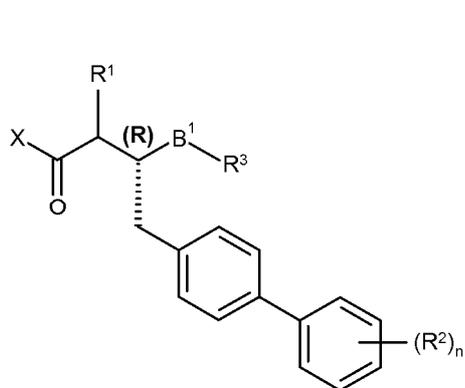
o



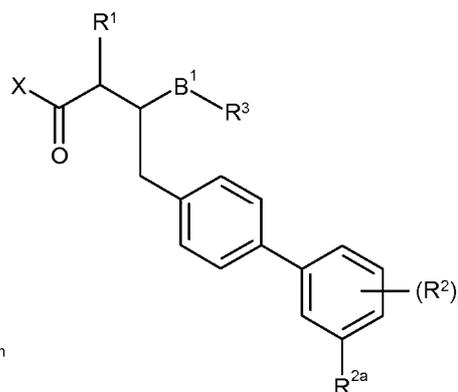
Fórmula II-S

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>f</sup>, en las que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición, son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>; e Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH.

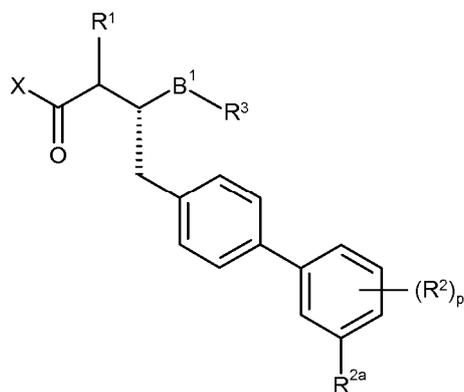
11. El inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. de acuerdo con la reivindicación 9, para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto es de las siguientes Fórmulas:



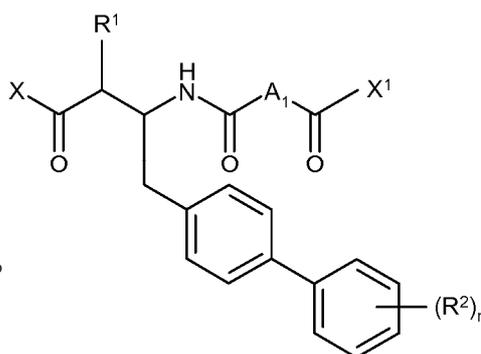
Fórmula III-A



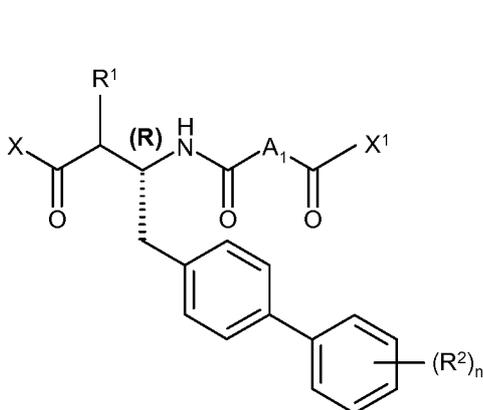
Fórmula III-B



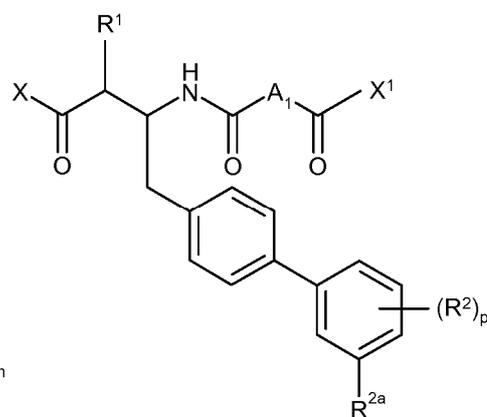
Fórmula III-C



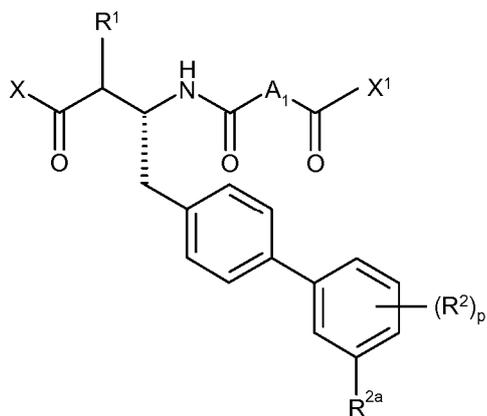
Fórmula III-D



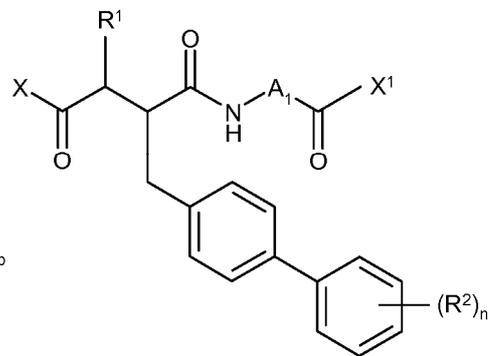
Fórmula III-E



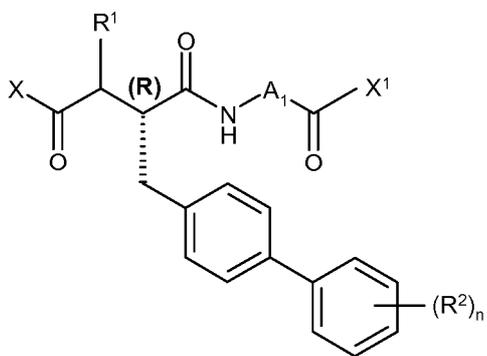
Fórmula III-F



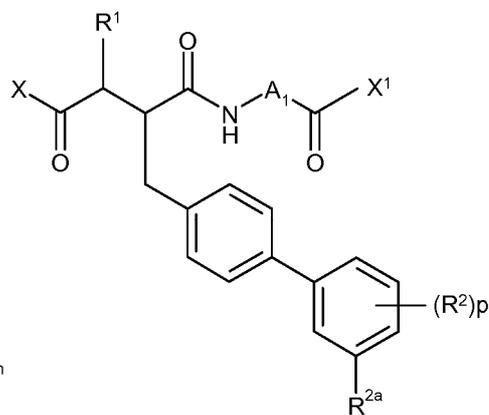
Fórmula III-G



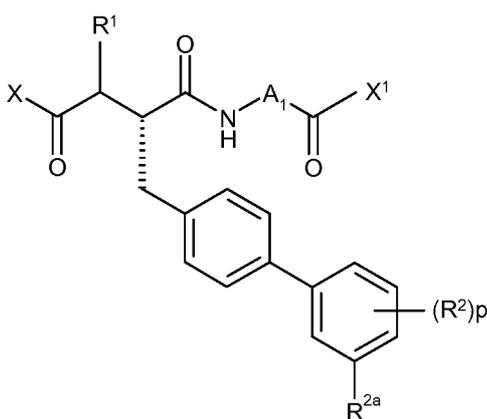
Fórmula III-H



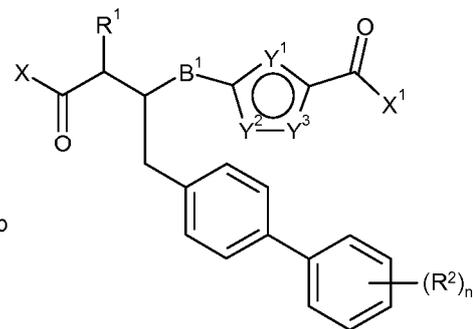
Fórmula III-I



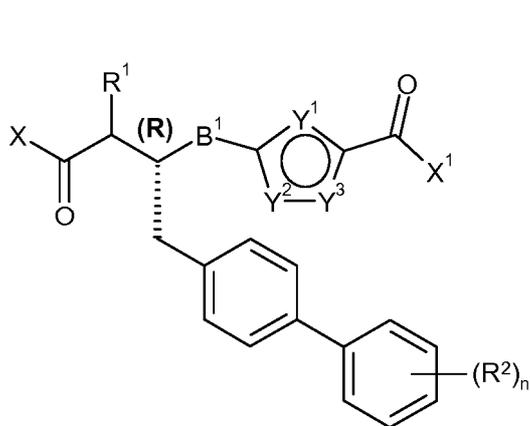
Fórmula III-J



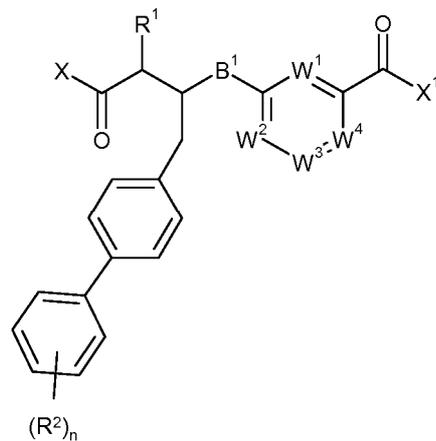
Fórmula III-K



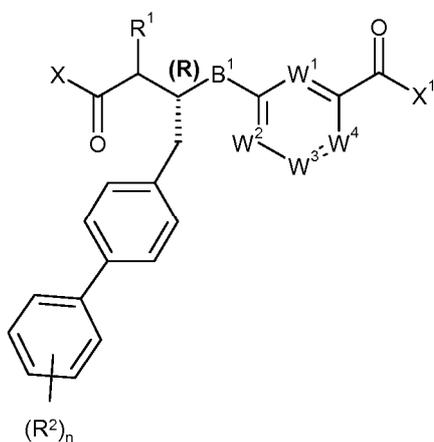
Fórmula III-L



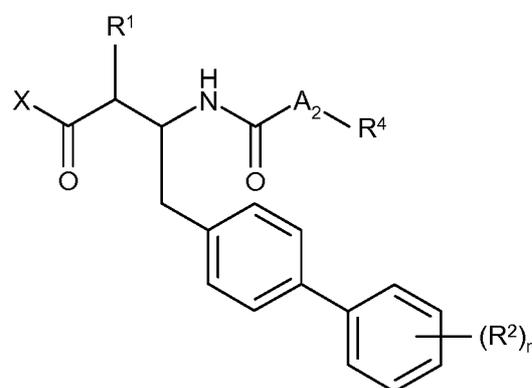
Fórmula III-M



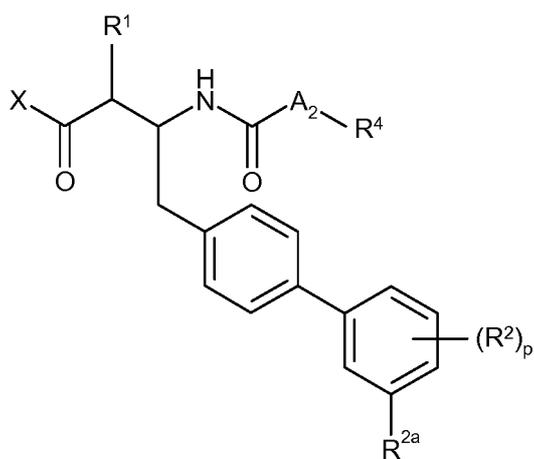
Fórmula III-N



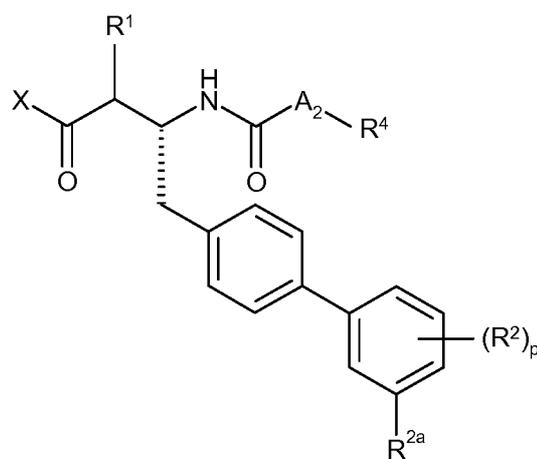
Fórmula III-O



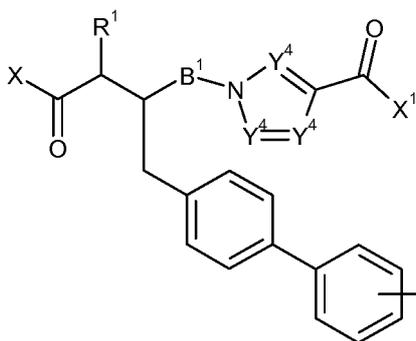
Fórmula III-P



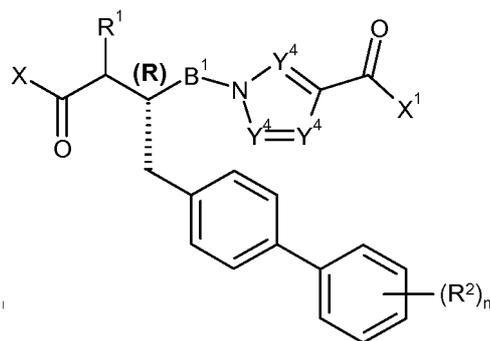
Fórmula III-Q



Fórmula III-R



Fórmula III-S

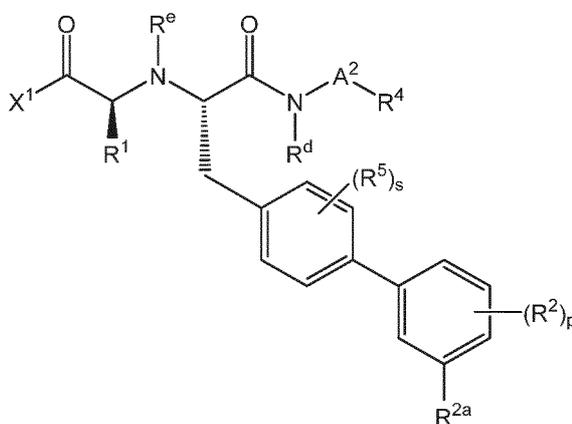


Fórmula III-T

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4; R<sup>2a</sup> es halo; W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente N o CR<sup>f</sup>, en las que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halo, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H y OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> para cada aparición son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>; e Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos de anillo a los que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros, y cada Y<sup>4</sup> es independientemente N, S, O o CH.

12. El inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R<sup>1</sup> es H, p es 0; X y X<sup>1</sup> son independientemente OH u -O-alquilo C<sub>1-7</sub>, R<sup>2a</sup> es cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. El inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. de acuerdo con la reivindicación 9, para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto es de Fórmula:



Fórmula IV-D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R<sup>2a</sup> es halo.

15 14. El inhibidor de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. de acuerdo con la reivindicación 9, para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto se selecciona entre:

éster de etilo del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;  
 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;  
 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico; y  
 20 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en combinación con al menos un agente terapéutico distinto

como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

- 5 16. El inhibidor de endopeptidasa neutra de acuerdo con la reivindicación 15, para el uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el agente terapéutico distinto se selecciona entre antagonista de receptor de adenosina, un bloqueador de los canales de calcio, un agente antiapoptótico, un antioxidante, un inhibidor de MAP quinasa, una prostaciclina o un análogo de prostaciclina, antagonista de endotelina, un quelante de iones y un agonista del receptor de dopamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.