

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 961**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/40** (2006.01)

**C07D 257/06** (2006.01)

**C07D 261/14** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 7/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 14155848 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2735561**

54 Título: **Derivados de ácido carbamoilmetoxiacético sustituido como inhibidores novedosos de NEP**

30 Prioridad:

**20.11.2009 US 263137 P**

**30.06.2010 US 359914 P**

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

**30.01.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**IWAKI, YUKI;**

**KAWANAMI, TOSHIO;**

**KSANDER, GARY MICHAEL y**

**MOGI, MUNETO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 598 961 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido carbamoilmetoxiacético sustituido como inhibidores novedosos de NEP

Fundamento de la invención

5 Los péptidos natriuréticos atriales endógenos (ANP), también llamados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y relajantes de los vasos en mamífero. Los péptidos ANF naturales se inactivan metabólicamente, en particular por una enzima de degradación que ha sido reconocida por corresponder con una enzima endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11, también responsable por ejemplo por la inactivación metabólica de encefalinas.

10 La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; atriopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc, que escinde una variedad de sustratos de péptidos en el lado amino de residuos hidrófobos [véase Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Los sustratos de esta enzima incluyen, pero no están limitados a, péptidos natriuréticos atriales (ANP, también conocidos como ANF), péptidos natriuréticos del cerebro (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1 y sustancia P. Los ANP son potentes relajantes de vasos y agentes natriuréticos [véase JHypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales dio como resultado un marcado incremento reproducible de natriuresis y diuresis, incluyendo incrementos en excreción fraccional de sodio, rata de flujo urinario y rata de filtración glomerular [véase J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Sin embargo, ANP tiene una corta semivida en circulación, y se ha encontrado que NEP es el mayor responsable por la degradación de este péptido en membranas de córtex de riñón [véase Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Así, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) deberían incrementar los niveles de plasma de ANP y, por ello, se espera que induzcan efectos natriuréticos y diuréticos.

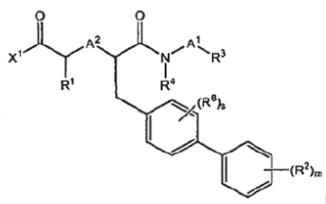
25 Esta enzima está involucrada en la ruptura de varios oligopéptidos bioactivos, escindiendo enlaces péptido en el lado amino de residuos hidrófobos de aminoácido. Los péptidos metabolizados incluyen péptidos natriuréticos atriales (ANP), bombesina, bradiquinina, péptidos de calcitonina relacionados con genes, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptidos intestinales vasoactivos. Algunos de estos péptidos tienen potentes funciones vasodilatadoras y neurohormonales, actividad diurética y natriurética o efectos mediados de comportamiento.

Resumen de la invención:

30 El propósito de la presente invención es suministrar compuestos novedosos que sean útiles como inhibidores de endopeptidasa neutra, por ejemplo como inhibidores de la enzima que degrada ANF en mamíferos, así como en prolongar y hacer más potentes las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras de ANF en mamíferos, inhibiendo su degradación hasta metabolitos menos activos. Los compuestos de esta invención son así particularmente útiles para el tratamiento de condiciones y desórdenes responsables por la inhibición de endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

La invención se relaciona con los compuestos y su uso como se describe aquí. Los compuestos de la invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I', o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

35 La invención suministra por ello un compuesto de la fórmula (I'):



en la que:

X¹ es OH, alquilo -O-C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo -NHS(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub> o bencilo -NHS(O)<sub>2</sub>-, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> para cada evento son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

40 R¹ es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo-C<sub>1-6</sub>, en la que alquilo es sustituido opcionalmente con benciloxi, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

para cada evento, R² es independientemente alcoxi C<sub>1-8</sub>, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;

A² es O;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

A<sup>1</sup> es un enlace o cadena de alquileo C<sub>1-3</sub>;

5 R<sup>3</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 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub>CO<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> para cada evento es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo alquilo C<sub>1-7</sub>; o

10 R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos R<sup>4</sup> y A<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, forman un heterociclilo con 4 a 7 miembros o un heteroarilo con 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, halo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub> CO<sub>2</sub>;

y m es 0 o un número entero de 1 a 5;

s es 0 o un número entero de 1 a 4; o

una sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden aumentar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos. Así, en particular los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de varios desórdenes, incluyendo hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) y hipercalcemia, ascites. Adicionalmente, debido a su habilidad para potenciar los efectos de ANF, el compuesto tiene utilidad en el tratamiento de glaucoma. Como un resultado adicional de su habilidad para inhibir la endopeptidasa neutra E.C.3.4.24.11 los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas incluyendo por ejemplo el tratamiento de desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y desórdenes reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación). También los compuestos de la invención deberían tratar asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y desórdenes gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de colon irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de la secreción ácida gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

En una realización preferida, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de desórdenes cardiovasculares.

Descripción detallada de la invención

40 Definición:

Para propósitos de la interpretación de esta especificación, aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los términos usados en el singular incluirán también el plural y viceversa.

45 Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un fragmento de hidrocarburo completamente saturado, ramificado o no ramificado (o de cadena recta o lineal), que comprende 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo comprende 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo. El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquileo" se refiere a un radical alquilo divalente, en el que alquilo es como se definió previamente.

50 Como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se definió aquí, que está sustituido por uno o más grupos halógeno, como se definió aquí. Preferiblemente el haloalquilo puede ser monohaloalquilo,

dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. 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 al que se han reemplazado todos los átomos de hidrógeno con átomos halógeno. El término "halo-alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a seis átomos de carbono y que está sustituido por uno o más grupos halógeno.

10 Como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo es como se definió aquí anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-6, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

15 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8, o 3-7 átomos de carbono. Para sistemas cicloalquilo bicíclicos y tricíclicos, todos los anillos son no aromáticos. Ejemplos de grupos hidrocarburo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Ejemplos de grupos hidrocarburo bicíclico incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Ejemplos de hidrocarburos tricíclicos incluyen adamantilo. El término "ciclo alquilo C<sub>3-7</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono.

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

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

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

35 Los grupos heteroarilo monocíclico típicos 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" se refiere también a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático o sobre el anillo arilo fusionado. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalínilo, fenantridinilo, fenatrolínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, bencisoquinolinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5Hpirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b] tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazínilo, 1H-pirrolo[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[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo. Cuando un fragmento heteroarilo está sustituido con hidroxilo, la invención se relaciona también con su oxo tautómero. Por ejemplo, un oxadiazole sustituido con hidroxilo incluye también oxo-oxadiazoles también conocidos como oxadiazolona. La tautomerización es representada como sigue.



Como se usa aquí, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo no aromático saturado o insaturado (parcialmente insaturado) opcionalmente sustituido, que es un anillo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, y contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S puede estar también opcionalmente oxidado hasta diferentes estados de oxidación. Para sistemas de anillo heterociclilo bicíclico y tricíclico, se define un sistema de anillo no aromático como el que es un sistema de anillo no completamente o parcialmente insaturado. Por ello los sistemas de anillo heterociclilo bicíclico y tricíclico incluyen sistemas de anillo heterociclilo en los que uno de los anillos fusionados es aromático pero el(los) otro(s) es(son) no aromáticos. En una realización, el fragmento heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5-7 átomos de anillo y contiene opcionalmente otro heteroátomo, seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o con puente así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofurano, dioxolano, dioxano, ditanio, piperazino, pirrolidino, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridino, oxetano, oxepano, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, piperazino, azepino, oxapino, oxaazepano, oxatiano, tiepano, azepano, dioxepano, y diazepano.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro y yodo. El término "perhalogenado" se refiere generalmente a un fragmento en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento diferente a carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización los heteroátomos son seleccionados de N, O y S.

Compuesto de la invención:

Aquí se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que los rasgos especificados en cada realización pueden ser combinados con otros rasgos especificados, para suministrar realizaciones adicionales.

En una realización, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I' en la que:

$X^1$  representa OH o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ ;

para cada evento,  $R^2$  es independientemente alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano o trifluorometilo;

$R^4$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$A^1$  es un enlace o cadena de alquileo  $C_{1-3}$ ;

$R^3$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros o arilo  $C_{6-10}$ , en la que cada heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo,  $CO_2H$  y alquilo  $C_{1-6}CO_2$ ;

$R^6$  para cada evento es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  o halo- alquilo  $C_{1-7}$ ;

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I' en la que:

$X^1$  representa OH o alquilo  $O-C_{1-6}$ ;

$R^1$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

para cada evento,  $R^2$  es independientemente alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano o trifluorometilo;

$R^4$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$A^1$  es un enlace o cadena de alquileo  $C_{1-3}$ ;

R<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxí, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub> CO<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> para cada evento es independientemente halógeno, hidroxí, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo alquilo C<sub>1-7</sub>;

5 m es 0 o un número entero de 1 a 5;

s es 0 o un número entero de 1 a 4; o

una sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

Las siguientes realizaciones pueden ser usadas independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:

10 En una realización, la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I', o cualquiera de cualesquier otra clase y subclase descritas arriba, o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, en la que A<sup>1</sup> es un enlace o CH<sub>2</sub>. En una realización adicional A<sup>1</sup> es un enlace.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I' o cualquiera de cualesquier otra clase y subclase descrita arriba, o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, en la que R<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto de la realización, R<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de entre el grupo consistente en pirazina, piridina, pirimidina, piranona (por ejemplo piran-4-ona opcionalmente sustituida, piran-2-ona tal como 3-hidroxi-piran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona), pirimidinona y piridinona (por ejemplo piridin-4-ona opcionalmente sustituida o piridin-2-ona tal como por ejemplo 3-hidroxi-1-metil-piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona). En otro aspecto de esta realización, R<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros  
20 seleccionado de entre el grupo consistente en oxazoles, pirroles, pirazoles, isooxazoles, triazoles, tetrazoles, oxadiazoles (por ejemplo 1-oxa-3,4-diazole, 1-oxa-2,4-diazole), oxadiazolona (por ejemplo oxadiazol-2-ona), tiazoles, isotiazoles, tíofero, imidazoles y tiadiazoles. Otros ejemplos representativos de R' son oxazolona, tiazolona, oxadiazolona triazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales sobre el heteroarilo son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, halo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi  
25 C<sub>1-6</sub>, hidroxí, CO<sub>2</sub>H o alquilo C<sub>1-6</sub> CO<sub>2</sub>.

En otro aspecto de la realización de arriba, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I', o cualquiera de cualesquiera otra clase y subclase descritas arriba, o una sal de ellas farmacéuticamente aceptable, en la que R<sup>3</sup> es tetrazole.

30 En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I', o cualquiera de cualesquiera otra clase y subclase descritas arriba, o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, en la que R<sup>3</sup> es un fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales sobre fenilo son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, hidroxí, CO<sub>2</sub>H o alquilo C<sub>1-6</sub> CO<sub>2</sub>. En una realización adicional, fenilo está sustituido con CO<sub>2</sub>H y de modo opcional sustituido adicionalmente.

35 En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I' o cualquiera de cualesquiera otra clase y subclase descrita arriba, o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (es decir metilo, etilo, propilo, isopropilo).

En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I' o cualquiera de cualesquiera otra clase y subclase descrita arriba, o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, en la que R<sup>4</sup> es H.

40 En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I' o cualquiera de cualesquiera otra clase y subclase descrita arriba, o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, en la que s es 0.

En otra realización los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, m, s y p son aquellos definidos por los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, m, s y p en la sección de Ejemplos abajo.

45 En otra realización los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos listados en la sección de Ejemplos abajo o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

50 Se notará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención, incluye átomos asimétricos de carbono. De acuerdo con ello, debe entenderse que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo todos los enantiómeros y diastereoisómeros) están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otro modo. Tales isómeros pueden ser obtenidos de manera sustancialmente pura mediante técnicas clásicas de separación y por síntesis controlada estereoquímicamente. Además, las estructuras y otros compuestos y fragmentos discutidos en este documento incluyen también todos los tautómeros de ellos.

Como se usa aquí, el término "isómeros" se refiere a los diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en el arreglo y configuración de los átomos. Por consiguiente como se usa aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por ello, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares una de la otra, no superponibles. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término es usado para designar una mezcla racémica, donde sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos de carbono, pero que no son imágenes especulares uno de otro. La estereoquímica absoluta es especificada de acuerdo al sistema R-S de Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada bien sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) en la que ellos rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden dar así lugar a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémica, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden ser preparados usando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

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

De acuerdo con ello, como se usa aquí, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de ellos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de ellos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquier racematos resultantes de productos finales o intermedios pueden ser resueltos en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo por separación de las sales diastereoisoméricas de ellos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un fragmento básico puede así ser empleado 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, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos pueden ser resueltos también por cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, las cuales típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos.

Pueden formarse sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos como 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, isotionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen por ejemplo ácido clorhídrico, ácido

- bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse 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 toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas que ocurren de manera natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de compuestos progenitores, un fragmento ácido básico, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas por reacción de formas libres de ácido de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg, o K), o por reacción de formas libres de base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones son llevadas a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos.
- En general, es deseable el uso de medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, donde sea practicable. Pueden encontrarse 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" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- Cualquier fórmula dada aquí está destinada a representar formas de los compuestos no etiquetados así como formas de los compuestos etiquetadas de manera isotópica. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas aquí está destinada a representar todas las formas de isótopos de hidrógeno (por ejemplo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  o D,  $^3\text{H}$ ); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas aquí está destinada a representar todas las formas de isótopos de carbono (por ejemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ); cualquier nitrógeno representado por "N" es está destinado a representar todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ). Otros ejemplos de isótopos que están incluidos 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 diferentes compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los cuales están presentes isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . En una realización, los átomos en las fórmulas ocurren aquí en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno pueden estar enriquecidos en  $^2\text{H}$ ; o/y uno o más átomos de carbono pueden estar enriquecidos en  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ ; o/y uno o más átomos de nitrógeno puede estar enriquecidos en  $^{14}\text{N}$ . Tales compuestos isotópicamente etiquetados son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o generación de imagen, tales como tomografía de emisión de positrón (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de sustrato o medicamento, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un  $^{18}\text{F}$  o compuesto etiquetado para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente etiquetados de esta invención y promedicamentos de los mismos pueden ser preparados en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas abajo, sustituyendo un reactivo no etiquetado isotópicamente por un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible.
- El enriquecimiento adicional con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento in vivo de la semivida o requerimientos reducidos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que en este contexto el deuterio es mirado como un sustituyente de un compuesto de las fórmulas I a IV. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. Como se usa aquí, el término "factor de enriquecimiento isotópico" indica la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente de un compuesto de esta invención es denotado deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo designado deuterio de por lo menos 3500 (52.5% incorporación de deuterio en cada átomo designado deuterio), por lo menos 4000 (60% incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82.5% incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% incorporación de deuterio). Los compuestos isotópicamente enriquecidos

de las fórmulas I a IV pueden ser preparados en general mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes, usando un reactivo isotópicamente enriquecido apropiado, en lugar del reactivo no enriquecido empleado previamente.

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir compuestos de la fórmula I' que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptantes de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores adecuados de co-cristales. Estos cocristales pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula I' mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristal. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto con compuestos de la fórmula I' en solución con el formador de co-cristal bajo condiciones de cristalización y aislamiento de los co-cristales formados con ello. Los formadores adecuados de co-cristal incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por esto la invención suministra además co-cristales que comprende un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de absorción, sales, conservantes, medicamentos, estabilizantes de medicamentos, agentes aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, pigmentos y similares y combinaciones de ellos, como serían conocidos por aquellos expertos en la técnica (véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que causará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejoramiento de un síntoma, alivio de una condición, ralentización o retardo del progreso de la enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto de la presente invención que, cuando es administrado a un sujeto, es efectivo para (1) aliviar por lo menos parcialmente, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, un desorden o una enfermedad o un síntoma de ellas, (i) mejorado por la inhibición de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 o (ii) asociado con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4.24.11, o (iii) caracterizado por actividad anormal 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, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto de la presente invención que, cuando es administrado a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectivo para por lo menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o por lo menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11

Como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto se refiere también a por ejemplo primates (por ejemplo humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, pescados, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano. Como se usa aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o desorden, o enfermedad dados, o un descenso significativo en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológicos.

Como se usa aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o desorden se refiere en una realización, al mejoramiento de la enfermedad o desorden (por ejemplo ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de ella). En otra realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren al alivio o mejoramiento de por lo menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a la modulación de la enfermedad o desorden, bien sea físicamente, (por ejemplo estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a la prevención o retardo del inicio o desarrollo o progreso de la enferma o desorden.

Como se usa aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida, de tal tratamiento.

Como se usa aquí, el término "un" "una" "el" y términos similares usados en el contexto de la presente invención

(especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben ser entendidos como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo aquí o claramente sea contradicho por el texto.

5 Todos los métodos descritos aquí pueden ser ejecutados en un orden adecuado, a menos que se indique aquí de otro modo o claramente sea contradicho por el texto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo "tal como") suministrado aquí está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no limita el alcance de la invención reivindicado de otro modo.

Los compuestos de la presente invención son obtenidos bien sea en la forma libre o como una sal de ella.

Cuando en una molécula están presentes tanto grupos básicos como grupos ácidos, los compuestos de la presente invención pueden formar también sales internas, por ejemplo moléculas zwitteriónicas.

10 También se describen pro-medicamentos de los compuestos de la presente invención que se convierten in vivo en los compuestos de la presente invención. Un pro-medicamento es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención, a continuación de la administración del promedicamento a un sujeto. La adecuación y técnicas involucradas en la producción y uso de promedicamentos son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los promedicamentos pueden ser divididos conceptualmente en dos categorías no excluyentes, 15 promedicamentos bioprecusores y promedicamentos vehículo. Véase Practice of Medicinal Chemistry, cap. 31-32 (Ed. Wermut, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los promedicamentos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad comparada con el correspondiente compuesto de medicamento activo, contienen uno o más grupos protectores y son convertidos a una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma activa del medicamento como cualquier producto metabólico liberado debería tener toxicidad aceptablemente baja. Los promedicamentos vehículo son compuestos de medicamento que contienen un fragmento de transporte, por ejemplo que mejora el ingreso y/o entrega localizada a un(os) sitio(s) de acción. De manera deseable para tal promedicamento vehículo, la unión entre el fragmento del medicamento y el fragmento de 20 transporte es un enlace covalente, el promedicamento es inactivo o menos activo que el compuesto de medicamento, y cualquier fragmento de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para promedicamentos donde se pretende que el fragmento de transporte mejore la entrada, típicamente la liberación del fragmento de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable usar un fragmento que suministre liberación lenta, por ejemplo ciertos polímeros u otros fragmentos, tales como ciclodextrinas. Los promedicamentos vehículo pueden, por ejemplo, ser usados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento en la naturaleza lipofílica, aumento en la duración de efectos farmacológicos, aumento en la especificidad del sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del medicamento (por ejemplo estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físicoquímica indeseable). Por ejemplo, puede aumentarse la naturaleza lipofílica mediante esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo un ácido carboxílico que tiene por lo menos un fragmento lipofílico), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo un alcohol que tiene por lo menos un fragmento lipofílico, por ejemplo alcoholes alifáticos). 25 30 35

Los promedicamentos que sirven de ejemplo son por ejemplo ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de acilo en S de tioles y derivados de acilo en O de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene un significado como se define aquí. Los promedicamentos adecuados son frecuentemente derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico progenitor, por ejemplo 40 ésteres de alquilo menores, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo menores, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferiores mono- o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo de ( $\omega$ -(amino, mono- o di- alquilamino inferiores, carboxi, alcocarbonilo inferiores) inferiores, los ésteres de alquilo de  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferiores, alcocarbonilo inferiores o di- alquilaminocarbonilo inferiores) inferiores, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares, usados convencionalmente en la técnica. Adicionalmente, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo, que son escindidos por esterasas in vivo liberando el medicamento libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los medicamentos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazoles, imidas, índoles y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo, como ésteres y éteres. El documento EP 039,051 (Sloan y Little) divulga promedicamentos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso. 45 50

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

Esquema general de síntesis:

55 Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados usando los métodos descritos aquí, ejemplos, y usando métodos reconocidos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados de acuerdo con por lo menos uno de los métodos descritos aquí.

Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo que es fácilmente removible que no es un constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención, es designado como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otro modo. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de escisión son descritas por ejemplo en trabajos estándar de referencia, 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 Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999.

Las sales de compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo formador de sal, pueden ser preparadas de una manera conocida per se. Por ejemplo, pueden formarse sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos, o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de potasio o sodio, con correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferiblemente cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición ácida de compuestos de la presente son obtenidas de la manera acostumbrada, por ejemplo tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden ser formadas por ejemplo por la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hasta el punto isoelectrónico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden ser convertidas de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales metálicas y de amonio pueden ser convertidas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención pueden ser separadas en los isómeros individuales de una manera conocida per se; los diastereoisómeros pueden ser separados, por ejemplo, por reparto entre mezclas polifásicas de solventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo por cromatografía líquida de media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos pueden ser separados, por ejemplo, por la formación de sales con reactivos ópticamente puros que forman sales y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Pueden elaborarse y/o purificarse productos intermedios y finales, de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y a continuación.

Todos los pasos de proceso arriba mencionados pueden ser llevados a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo aquellos mencionados específicamente, en ausencia o de manera acostumbrada, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma  $H^+$ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura desde aproximadamente  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente  $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ , incluyendo por ejemplo, desde aproximadamente  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo a desde  $-80$  a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a temperatura ambiente, a desde  $-20$  a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden ser separadas 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 manera análoga a los métodos descritos bajo "Pasos adicionales de proceso".

Los solventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o

- 5 N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos carboxílicos, tales como anhídridos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de aquellos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otro modo en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes pueden ser usadas también en la elaboración, por ejemplo por cromatografía o reparto.
- Los compuestos, incluyendo sus sales pueden ser obtenidos también en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente usado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.
- 10 La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un compuesto intermedio en cualquier etapa del proceso, es usado como material de partida y los pasos remanentes del proceso son llevados a cabo, o en los cuales un material de partida es formado bajo las condiciones de reacción o es usado en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención, es producido bajo las condiciones de proceso y procesado adicionalmente in situ.
- 15 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están bien sea disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien de destreza ordinaria en la técnica (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).
- 20 La divulgación incluye además cualquier variante de los procesos aquí, en la cual se usa como material de partida un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos remanentes, o en la cual se forman in situ los materiales de partida bajo las condiciones de reacción, o en la cual los componentes de reacción son usados en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.
- Los compuestos de la invención y productos intermedios pueden ser convertidos también uno en otro, de acuerdo con métodos generalmente conocidos por aquellos expertos en la técnica.
- 25 En otro aspecto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser formulada para rutas de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser elaboradas en una forma sólida (incluyendo sin limitación
- 30 cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y amortiguadores, etc.
- 35 Típicamente, 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 sílica, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o magnesio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- 40 c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) agentes de desintegración, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, esencias y edulcorantes.
- 45 Los comprimidos pueden ser bien sea recubiertos con película o recubiertos de manera entérica, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.
- Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos que pueden dispersarse, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral
- 50 son preparadas de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo

consistente agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con objeto de suministrar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en 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 de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de formación de gránulos y de desintegración, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son no recubiertos o recubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y suministrar con ello una acción sostenida sobre un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como 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 como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas y de manera ventajosa se preparan supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Adicionalmente, ellas pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas de acuerdo a métodos convencionales de mezcla, formación de gránulos o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50% del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para entrega transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos, para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de la velocidad para entregar el compuesto de la piel al anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada por un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones que pueden atomizarse, por ejemplo para entrega por aerosol o similares. Tales sistemas de entrega tópica serán apropiados en particular para aplicación dérmica. Ellos son así particularmente adecuados para el uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, bien conocidos en la técnica. Ellos pueden contener agentes de solubilidad, estabilizantes, agentes que aumentan la tonicidad, amortiguadores y conservantes.

Como se usa aquí, una aplicación tópica puede también referirse a una inhalación o una aplicación intranasal. Ellas pueden ser entregadas de manera conveniente en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación para atomización en aerosol desde un recipiente a presión, bomba, atomización, atomizador o neutralizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

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

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden ser preparadas usando ingredientes anhidros o con bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja proporción de agua en el aire. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con ello, las composiciones anhidras son empacadas usando materiales de los se conoce previenen la exposición al agua, tal que ellas pueden ser incluidas en kits de fórmulas adecuadas. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no están limitados a, láminas, plásticos, contenedores de dosificación unitaria (por ejemplo viales), empaques de ampollas y empaques de tiras sellados herméticamente.

La invención suministra además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata por la cual el compuesto de la presente invención se descompondrá como un ingrediente activo. Tales agentes, que son denominados aquí como "estabilizantes" incluyen pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, amortiguadores de pH, o amortiguadores salinos, etc.

Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal de las mismas farmacéuticamente aceptable, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo propiedades moduladoras de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, por ejemplo como se

indica en ensayos in vitro e in vivo, como se suministra en las siguientes secciones y son por ello indicados para terapia.

Los compuestos de la invención o una sal de ellos farmacéuticamente aceptable, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de entre hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) y hipercalciuria, ascites, glaucoma, desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y desórdenes reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y desórdenes gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de colon irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas por presión), choque séptico, disfunciones de la secreción ácida gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina. Así, como una realización adicional, la presente invención suministra el uso de un compuesto de la fórmula I', o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la terapia es seleccionada de entre una enfermedad que está asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización, la enfermedad es seleccionada de la lista arriba mencionada, de modo adecuado hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo 2, y complicaciones diabéticas y de modo más adecuado desórdenes cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y falla cardíaca congestiva.

Así, como una realización adicional, la presente invención suministra un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia es seleccionada de una enfermedad que puede ser tratada inhibiendo la actividad de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11..

En otra realización, la divulgación suministra un método para el tratamiento de una enfermedad que está asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la enfermedad es seleccionada de la lista mencionada arriba, de modo adecuado hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo 2, y complicaciones diabéticas y de modo más adecuado desórdenes cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y falla cardíaca congestiva.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de ellos, depende de la especie de sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el desorden enfermedad o la severidad de los mismos que es tratada. Un médico, doctor o veterinario de destreza ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del desorden o la enfermedad.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de ellos, depende de la especie de sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el desorden enfermedad o la severidad de los mismos que es tratada. Un médico, doctor o veterinario de destreza ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del desorden o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas arriba pueden ser demostradas en pruebas in vitro e in vivo, usando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de ellos. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo soluciones acuosas, e in vivo bien sea de manera enteral, parenteral, ventajosamente de modo intravenoso, 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 efectiva in vivo puede variar, dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

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

En particular, la inhibición in vitro de endopeptidasa neutra humana recombinante (NEP, EC 3.4.24.11) puede ser determinada como sigue:

Se preincuba endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada usando métodos estándar, concentración final 7 pM) con compuestos de prueba a diferentes concentraciones por 1 hora a temperatura ambiente en amortiguador de fosfato de sodio 10 mM a pH de 7.4, que contenía NaCl 150 mM y CHAPS 0.05 % (w/v). Se inicia la reacción enzimática por adición de un sustrato de péptido sintético Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH hasta una concentración final de 0.7  $\mu$ M. La hidrólisis de sustrato conduce a un incremento en el tiempo vida de fluorescencia (FLT) de PT14 medido por medio de un lector de FLT como se describe por Doering et al. (2009). El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática fue determinado después de 1 hora (t = 60 min) de incubación a temperatura ambiente. Los valores IC<sub>50</sub>, correspondientes a la concentración de inhibidor que mostraba una reducción de 50 % en los valores medidos de FLT, en ausencia de inhibidor, son calculados a partir de la gráfica de porcentaje de inhibición vs. concentración de inhibidor, usando software de análisis de regresión no lineal.

Usando el ensayo de prueba (como se describió arriba) los compuestos de referencia exhibieron eficacia inhibitoria de acuerdo con la tabla 1, dada abajo.

Tabla 1: Actividad inhibitoria de los compuestos

Compuestos: # de ejemplo	NEP Humano IC <sub>50</sub> (nM)
Ejemplo de referencia 3-1	0,09
Ejemplo de referencia 3-2	0,3
Ejemplo de referencia 3-4	11
Ejemplo de referencia 3-7	2,4
Ejemplo de referencia 3-10	91
Ejemplo de referencia 3-12	0,2
Ejemplo de referencia 3-13	0,2

El compuesto de la presente invención puede ser administrado bien sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede ser administrado separadamente, por la misma o diferente ruta de administración, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención suministra un producto que comprende un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y por lo menos uno otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o una condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

Los productos suministrados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y los otros agente(s) terapéutico(s) conjuntamente en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y los otros agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo en la forma de un kit.

En una realización, la invención suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y otros agente(s) terapéutico(s). De manera opcional, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió arriba.

5 En una realización, la invención suministra un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula I', o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un contenedor, botellas divididas, o paquetes de lámina divididos. Un ejemplo de tal kit es un paquete de ampollas, como se usa típicamente para empaquetar comprimidos, cápsulas y similares.

10 El kit de la invención puede ser usado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser puestos juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la entrega del producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía de un médico) poco antes de la administración; (iii) en el paciente mismo, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención, y el otro agente terapéutico. de acuerdo con ello, la divulgación suministra el uso de un compuesto de las fórmulas I', I, II, III o IV, o una sal de las mismas farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en la que el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención suministra también el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en la que el medicamento es administrado con un compuesto de la fórmula I', o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 La invención suministra también un compuesto de la fórmula I', o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el compuesto de la fórmula I', o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención suministra también otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el otro agente terapéutico es preparado para administración con un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La invención también suministra un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es administrado con otro agente terapéutico. La invención suministra también otro agente terapéutico para el uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el otro agente terapéutico es administrado con un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30 La divulgación también suministra el uso de un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La divulgación suministra también el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el otro agente terapéutico es seleccionado de:

35 inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un bloqueador de receptor de aniotensina (ARBs, antagonista del receptor de angiotensina II), inhibidor de enzima que convierte angiotensina (ACE), un bloqueador de canal de calcio (CCB), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente para reducir la obesidad, un bloqueador de receptor de aldosterona, un bloqueador de receptor de endotelina, un inhibidor de aldosterona sintetasa (ASI), un inhibidor de CETP y un inhibidor de fofodiesterasa tipo 5 (PDE5).

55 El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la coadministración del compuesto de la invención con el segundo agente o tratamiento, administración del compuesto de la invención primero, seguido por el segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o tratamiento primero, seguido por el

compuesto de la invención.

El término "segundo agente" incluye cualquier agente que es conocido en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o desorden descritos aquí, por ejemplo un desorden o enfermedad responsable por la inhibición de endopeptidasa neutra, tal como por ejemplo hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) y hipercalcemia, ascites, glaucoma, desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y desórdenes reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y desórdenes gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de colon irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de la secreción ácida gástrica, el tratamiento de hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

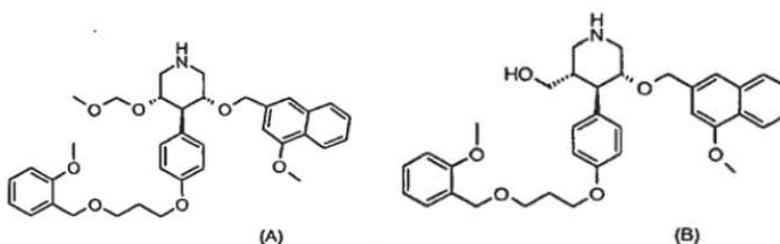
Ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de HMG-Co-A reductasa, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (ACE), bloqueadores de canal de calcio (CCB), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de receptor de aldosterona, bloqueadores de receptor de endotelina, inhibidores de aldosterona sintetasa (ASI) e inhibidores de CETP.

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

El término "inhibidor de ACE" (también llamados inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de angiotensina I hasta angiotensina II. Tales compuestos pueden ser usados para la regulación de la presión sanguínea y para el tratamiento de falla cardíaca congestiva. Los ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxetopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o, sales de ellos farmacéuticamente aceptables.

El término "antagonista del endotelina" incluye bosentan (remitirse a EP 526708 A), tezosentan (remitirse a WO 96/19459), o sales de ellos farmacéuticamente aceptables.

El término "inhibidor de renina" incluye ditequireno (nombre químico: [1S-[1R',2R',4R'(1R',2R°)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-prolil-L-fenilatanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[[[2-piridinilmetil]amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); tertaquireno (nombre químico: [R-(R',S')]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); alisquireno (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zanquireno (nombre químico: [1S-[1R\*[R\*(R\*)],2S\*,3R\*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolepropanamida), o sales de clorhidrato de ellas, o, SPP630, SPP635 y SPP800 como fueron desarrollados por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de fórmulas (A) y (B):

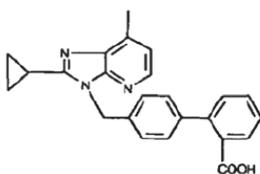


o sales de ellos farmacéuticamente aceptables.

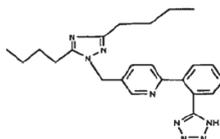
El término "alisquireno", si no está definido de manera específica, debe entenderse tanto la base libre como una sal de la misma, especialmente una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente una sal hemifumarato de ella.

- 5 Un antagonista de receptor de angiotensina II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable deben ser entendidos como un ingrediente activo que se une al subtipo de receptor AT<sub>1</sub> de receptor de angiotensina II pero no da como resultado una activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT, estos antagonistas pueden ser empleados por ejemplo con antihipertensivos o para tratar falla cardíaca congestiva.

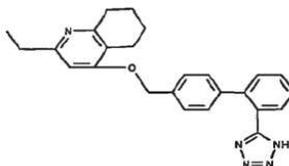
- 10 La clase de antagonistas de receptor de AT) comprende compuestos que tienen diferentes rasgos estructurales, se prefieren esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo puede hacerse mención a los compuestos que son seleccionados de entre el grupo consistente en valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



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



- 15 y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente forma



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

- 20 Son antagonistas de receptor de a preferidos aquellos agentes que han sido comercializados, se prefiere más valsartan o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

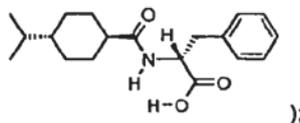
- 25 El término "bloqueador del canal de calcio (CCS)" incluye dihidropiridinas (DHPs) y no DHPs (por ejemplo tipo diltiazem y tipo verapamil CCBs). Los ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y preferiblemente se selecciona un representante del tipo no DHP de entre el grupo consistente en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, o sales de ellos farmacéuticamente aceptables. Los CCBs pueden ser usados como medicamentos anti hipertensivos, anti-angina pectoris, o anti-arritmicos.

El término 'diuréticos' incluye derivados de tiazida (por ejemplo clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidona).

El término "imitador de ApoA-I" incluye péptidos D4F (por ejemplo fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

- 30 El término "agente antidiabético" incluye mejoradores de secreción de insulina que promueven la secreción de insulina de las células p pancreáticas. ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo metformina), sulfonilúreas (SU) (por ejemplo tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), glidazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidone, glixoxepid, glibutiazole, glibuzole, glihexamida, gliimidina, glipinamida, fenbutamida, y toliilclamida), o sales de ellas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-
- 35

fenilalanina) (remítase a EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil}benzoico] (remítase a 589874, EP 147850 A2, en particular ejemplo 11 en la página 61, y EP 207331 A1); dihidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinicarbonil)-propionato de calcio (por ejemplo mitiglinida (remítase a EP 507534)); y gliempirida (remítase a EP 31058). Otros ejemplos incluyen inhibidores de DPP-IV, agonistas de GLP-1 y GLP-1.

DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. Más particularmente, DPP-IV genera un antagonista de receptor de GLP-1 y con ello acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un estimulante mayor de secreción de insulina pancreática y tiene efectos benéficos directos sobre la disposición de glucosa.

El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente, no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV son divulgados en cada caso genéricamente y específicamente, por ejemplo en los documentos WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular en las reivindicaciones de compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el tema del objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones son mediante ello incorporadas en el presente documento, mediante referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que son divulgados específicamente en el ejemplo 3 de WO 98/19998 y ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

GLP-1 es una proteína insulínica que es descrita por ejemplo por W.E. Schmidt et al. en Diabetologia, 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483.

El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> que son divulgados en particular en los documentos US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al en J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Otros ejemplos incluyen GLP-1(7-37), en cuyo compuesto el grupo funcional amido terminal en carboxi de Arg36 es desplazado con Gly a la posición 37<sup>a</sup> de la molécula de GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> y variantes y análogos de ella que incluyen GLN9-GLP-1(7-37), D-GLN9-GLP-1(7-37), acetil LYS9-GLP-1(7-37), LYS18-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL8-GLP-1(7-37), GLY8-GLP-1(7-37), TR8-GLP-1(7-37), MET8-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da especial preferencia también al análogo de agonista de GLP, exendina-4, descrito por Greig et al. en Diabetologia 1999, 42, 45-50.

También están incluidos en la definición de "agente anti-diabético" mejoradores de sensibilidad de insulina que restauran la función receptora de insulina perjudicada para reducir la resistencia a la insulina y en consecuencia mejorar la sensibilidad a la insulina. Ejemplos incluyen derivados de tiazolidinediona hipoglucémica (por ejemplo glitazona, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil)-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi]etoxi] bencil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil) tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil]metil]tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil] tiazolidin-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-{2-fluoro-benciloxi}naftalen-2-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297)).

Otros agentes antidiabéticos incluyen, moduladores de ruta de señalización de insulina, como inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina (PTPasas), compuestos limitadores de molécula no pequeña antidiabéticos e inhibidores de glutamin-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen una producción hepática desregulada de glucosa, como inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-Bpasa), inhibidores de glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas e inhibidores del receptor de glucagon de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK); inhibidores de vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas de receptor de retinoide (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteínas de desacoplamiento (UCPs);  $\gamma$ -agonistas no glitazona tipo PPAR; agonistas duales  $\alpha$ /PPAR  $\gamma$ ; compuestos antidiabéticos que contienen vanadio; hormonas de incretina, como agonistas de péptidos-1 similares a glucagón (GLP-1) y GLP-1; antagonistas de receptor de imidazolina de célula beta; miglitol;

antagonistas  $\alpha$ 2-adrenergicos; y sales de ellos farmacéuticamente aceptable.

El término "agente reductor de la obesidad" incluye inhibidores de lipasa (por ejemplo orlistat) y supresores del apetito (por ejemplo sibutramine y fentermine).

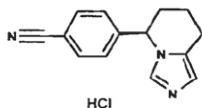
5 Se entiende que un inhibidor de aldosterona sintetasa o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintetasa (CYP11B2) es una enzima mitocondrial de citocromo P450 que cataliza el último paso de producción de aldosterona en el córtex adrenal, es decir, la conversión de 11-desoxicorticosterona hasta aldosterona. Se sabe que la inhibición de la producción de aldosterone con los denominados inhibidores de aldosterona sintetasa es una variante exitosa para el tratamiento de hipocalcemia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, fibrilación atrial o falla renal. Tal actividad inhibidora de aldosterona sintetasa es determinada fácilmente por aquellos expertos en la técnica, de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo US 2007/0049816).

La clase de inhibidores de aldosterona sintetasa comprende tanto inhibidores esteroideos como no esteroideos de aldosterone sintetasa, siendo más preferido este último.

15 Se da preferencia a los inhibidores de aldosterona sintetasa comercialmente disponibles o aquellos inhibidores de aldosterona sintetasa que han sido aprobados por las autoridades de salud.

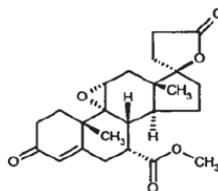
La clase de inhibidores de aldosterona sintetasa comprende compuestos que tienen diferentes rasgos estructurales. Por ejemplo, puede hacerse mención a los compuestos que son seleccionados de entre el grupo consistente en los inhibidores no esteroideos de aromatasa, anastrozole, fadrozole (incluyendo el enantiómero (+) del mismo), así como el inhibidor esteroideo de aromatasa exemestane, o, en cada caso donde sea aplicable, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

El inhibidor no esteroideo de aldosterona sintetasa más preferido es el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozole (patentes de EEUU 4617307 y 4889861) de formula



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

25 Un antagonista esteróideo de aldosterona preferido es eplerenona (referirse a EP 122232 A) de la fórmula



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

Los inhibidores de aldosterona sintetasa útiles en dicha combinación son compuestos y análogos divulgados genérica y específicamente por ejemplo en US2007/0049616, en particular en las reivindicaciones del compuesto los productos finales de los ejemplos de trabajo, el tema del objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones son mediante ello incorporadas al presente documento y las reivindicaciones son con ello incorporadas en el presente documento por a esta publicación. los inhibidores preferidos de aldosterona sintetasa adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo; (4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; butil éster de ácido 5-(4-ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxílico, metil éster del ácido 5-(4-ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxílico; 2-isopropoxietil éster de ácido 5-(4-ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo ; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-fluoro-4-(7-metilone-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo; cis-3-fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo; 4'-fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; 4'-fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo o en

cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

El término inhibidores de aldosterona sintetasa incluye también compuestos y análogos divulgados en WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Además, los inhibidores de aldosterona sintetasa incluyen compuestos y análogos divulgados en los documentos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en los documentos WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 y en documentos europeos EP 1886695. Los inhibidores preferidos de aldosterona sintetasa adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-fluorobenzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)ftalonitrilo; 4-(8-(4-cianofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)naftaleno-1-carbonitrilo; 8-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina como lo desarrolló Speedel o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de ellos; o si es apropiado, una sal de ellos farmacéuticamente aceptable.

El término "bloqueador de receptor de endotelina" incluye bosantan.

El término "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesteril éster (CETP) de diferentes ésteres de colesterilo y triglicéridos de HDL to LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de CETP es determinada fácilmente por aquellos expertos en la técnica, de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo documento de EEUU número 6,140,343). Los ejemplos incluyen compuestos divulgados en los documentos de EEUU números 6,140,343 y 6,197,786 (por ejemplo etil éster de ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoline-1-carboxílico torcetrapib); compuestos divulgados en el documento 6,723,752 (por ejemplo (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos divulgados en el documento de serie número 10/807,838; derivados de polipéptidos divulgados en documento 5,512,548; derivados de rosanonolactona y análogos que contienen fosfato de ésteres de colesterilo divulgados en J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Además, los inhibidores de CETP también incluyen aquellos divulgados en WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Un inhibidor de PDE5 preferido es Sildenafil.

Segundos agentes de particular interés incluyen antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, antagonistas de receptor de angiotensina II, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos, agentes antidiabéticos tales como inhibidores de DPPIV, e inhibidores de aldosterona sintetasa.

En una realización, la invención suministra una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de inhibidores de HMG-Co-A reductasa, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (ACE), bloqueadores de canales de calcio (CCB), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes anti-diabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de receptor de aldosterona, bloqueadores de receptor de endotelina, inhibidores de aldosterona sintetasa (ASI) e inhibidores de CETP.

En una realización, la divulgación suministra un método para la inhibición de actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto, en el que el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la divulgación suministra un método para el tratamiento de un desorden o una enfermedad en un sujeto, asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula 1' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la divulgación suministra un método el tratamiento de un desorden o enfermedad en un sujeto, asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en el que el desorden por la enfermedad es seleccionada de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar,

hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinurea de enfermedad renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascites, glaucoma, desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y desórdenes reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y desórdenes gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de colon irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de la secreción ácida gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I', para uso como un medicamento.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I' o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un desorden o enfermedad en un sujeto, asociada con actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

En una realización, la invención suministra el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I' en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden o enfermedad en un sujeto, caracterizada por una actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en la que dicho desorden enfermedad es seleccionada en particular de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinurea de enfermedad renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascites, glaucoma, desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y desórdenes reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y desórdenes gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de colon irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de la secreción ácida gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I' para uso en el tratamiento de un desorden enfermedad en un sujeto, caracterizado por una actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en la que el desorden o enfermedad es seleccionada de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinurea de enfermedad renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascites, glaucoma, desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y desórdenes reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y desórdenes gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de colon irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de la

secreción ácida gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

Ejemplificación de la invención:

- 5 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no debe interpretarse que son limitaciones de ella. Las temperaturas son dadas en grados centígrados. Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones son ejecutadas bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, materiales intermedios y de partida es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son aquellas convencionales en la técnica. Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están bien sea disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien de destreza ordinaria en la técnica (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien de destreza ordinaria en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplificación de la invención:

Ejemplos en los que A<sup>2</sup> no es O, son ejemplos de referencia.

Abreviaturas:

br: amplio	bs: singlete amplio
Ac: Acetilo	Atm: atmósfera
Aq: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Boc: tert-butoxicarbonil
d: doblete	dd: doblete de dobletes
DCM: diclorometano	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: N,N-dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DAD: detector de arreglo de diodos	DTT: ditiotreitól
EDTA: ácido etilendiamino tetra acético	ESI: ionización por electroatomización
Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo	
HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: cromatografía líquida de alta presión HPLC-RT: cromatografía líquida de alta presión -tiempo de retención	LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida y espectrometría de masas
H: hora(s)	IR: infrarrojo
MeOH: metanol	MS: espectrometría de masas
m: multiplete	min: minutos
Me: metilo	m/z: relación masa a carga
M y mM: Molar y milimole(s)	Mg: miligramo
n.d.: no determinado	RMN: resonancia magnética nuclear
PMBCl: cloruro de para-metoxibencilo	Pr e iPr: propilo e isopropilo
ppm: partes por millón	Pd/C: Paladio sobre carbón
Ph: Fenilo	q: cuarteto
RP: fase inversa	RT: temperatura ambiente
s: singlete	t: triplete
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa delgada	tBu: tert-butilo
μL, mL y L: microlitro, mililitro y litro	Tris-HCl: clorhidrato de aminotris(hidroximetil) metano
p: peso	UV: ultravioleta

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

10 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están bien sea disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien de destreza ordinaria en la técnica (Houben-Weyl 4ª edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien de destreza ordinaria en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

15 Se ha hallado que los compuestos de los ejemplos 3-1 y 3-2 a 3-15 tienen valores IC<sub>50</sub> en el intervalo de aproximadamente 0.001 nM a aproximadamente 10,000 nM para NEP.

Las condiciones para la medición de los tiempos de retención son como sigue:

Condición de HPLC A:

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

Rata de flujo: 2 mL / min

20 Fase móvil: A) formiato de amonio 0.5 mM en H<sub>2</sub>O; B) MeOH 50 % en CH<sub>3</sub>CN

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

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

Condición de HPLC B:

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

25 Rata de flujo: 2 mL / min

Fase móvil: A) ácido fórmico 0.1% en H<sub>2</sub>O; B) MeOH 50 % en CH<sub>3</sub>CN

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

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

Condición de HPLC C:

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

Rata de flujo: 2 mL / min

Fase móvil: A) 0.5 mM formiato de amonio en H<sub>2</sub>O; B) MeOH 50 % en CH<sub>3</sub>CN

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

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

35 Condición de HPLC D:

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

Rata de flujo: 2 mL / min

Fase móvil: A) ácido fórmico 0.1% en H<sub>2</sub>O; B) MeOH 50 % en CH<sub>3</sub>CN

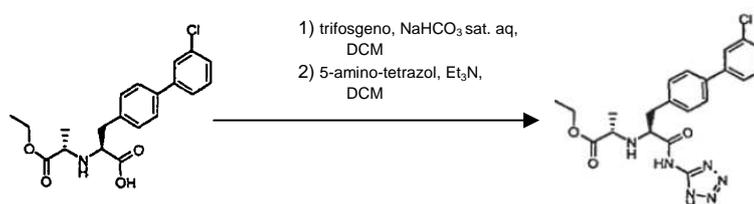
Gradiente: gradiente lineal de 40% B a 95% B en 2 min

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

5 La estereoquímica relativa fue determinada usando RMN en dos dimensiones. Bajo las condiciones de reacción, no se espera la racemización del estereocentro que porta el grupo bis-fenilmetilo. Por ello se determinó la estereoquímica absoluta, con base en la estereoquímica relativa y la estereoquímica del centro que porta el grupo bisfenilmetilo.

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

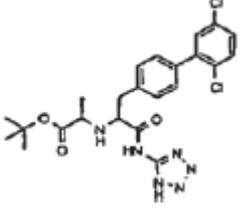
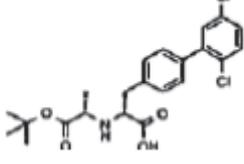
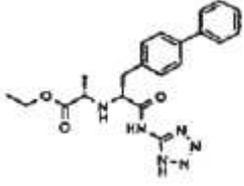
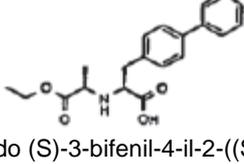
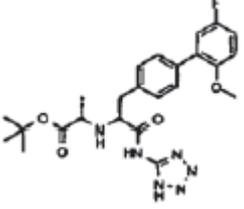
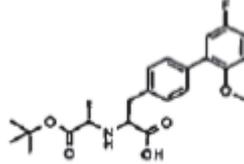
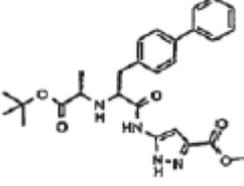
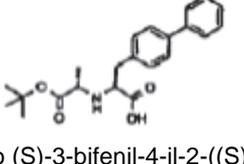
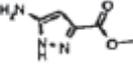
10

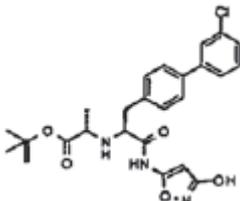
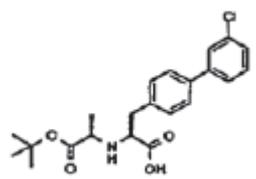
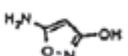
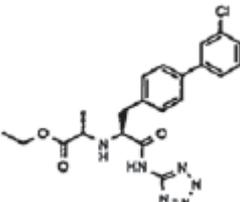
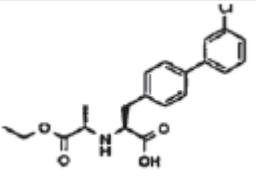
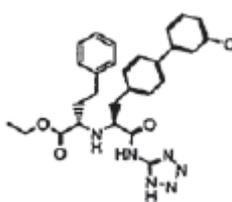
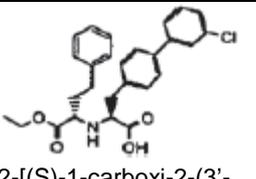
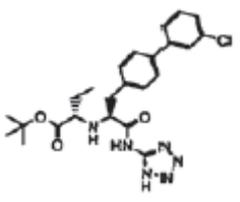
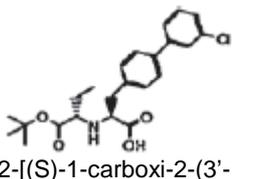


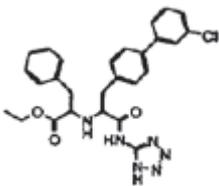
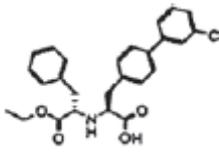
A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (4.0 g, 10.84 mmol) en diclorometano (60 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL) se añadió trifosgeno (1.90 g, 6.39 mmol).  
15 Después de agitación vigorosa por 0.5 hora, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se concentró parcialmente bajo presión reducida. Se descompuso el exceso de trifosgeno mediante adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agitó por 0.5 hora. Se realizó extracción a la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió en diclorometano el residuo obtenido (50 mL). A la mezcla se añadió trietilamina (1.93 mL, 13.8 mmol) y 5-amino-1H-tetrazole (1.18 g, 13.84 mmol) a 0  
20 °C, y se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Después de agitar por 2 horas, se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH 10 % en diclorometano) para dar una mezcla del producto isómero trans deseado y el isómero cis. Se realizó recristalización del material obtenido, a partir de CH<sub>3</sub>CN por tres veces, para dar etil éster de ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (3.92g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, 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, 1 H, 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, 1 H), 4.01 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz); MS: 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, hallado 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. Hallado: C, 56.88; H, 5.07; N, 19.1.

30 Tiempo de retención HPLC quiral = 9.26 min. [condición: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4.6x100mm); rata de flujo = 1ml/min.; eluyente: EtOH 20 % (con TFA 0.1%) en heptano].

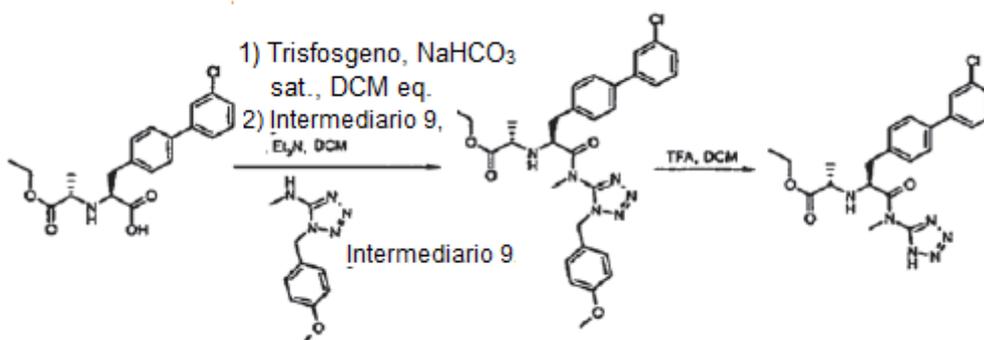
Se prepararon los siguientes compuestos usando procedimiento similar al ejemplo 1-1 con productos intermedios apropiados:

<p>Ejemplo 1-2</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo</p>	 <p>Ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-propiónico</p> <p>y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	<p>1.38 min (C)</p>	<p>505</p>
<p>Ejemplo 1-3</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	 <p>Acido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-etoxi carboniletilamino)-propiónico</p> <p>y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	<p>1.55 min (A)</p>	<p>409</p>
<p>Ejemplo 1-4</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tertbutilo</p>	 <p>Acido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarboniletilamino)-3-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico</p> <p>y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	<p>1.27 min (C)</p>	<p>485</p>
<p>Ejemplo 1-5</p>	 <p>5-[(S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-tertbutoxicarboniletilamino)-propionilamino]-1H-pirazole-3-carboxilato de metilo</p>	 <p>Acido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-tertbutoxicarboniletilamino)-propiónico</p> <p>y</p>  <p>5-amino-1H-pirazole-3-carboxilato de metilo</p>	<p>1.49 min (C)</p>	<p>493</p>

<p>Ejemplo 1-6</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de ter-butilo</p>	 <p>Acido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-clorobifenil-4-y l)-propiónico y</p>  <p>5-amino-isoxazol-3-ol</p>	<p>1.48 min (C)</p>	<p>486</p>
<p>Ejemplo 1-7</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1-metil-1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	 <p>Acido (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarboniletilamino)-propiónico y</p>  <p>1-metil-1H-tetrazol-5-ilamine</p>	<p>1.12 min (C)</p>	<p>457</p>
<p>Ejemplo 1-8</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenilbutirato de etilo</p>	 <p>(S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-clorobifenil-4-il)-etilamino]-4-fenilbutirato de etilo y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	<p>1.47 min. (C)</p>	<p>533,4</p>
<p>Ejemplo 1-9</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-butirato de tertbutilo</p>	 <p>(S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-clorobifenil-4-il)-etilamino]-butirato de tertbutilo y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	<p>1.27 (C)</p>	<p>485</p>

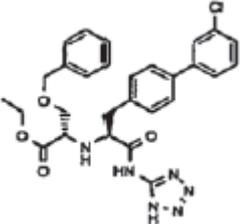
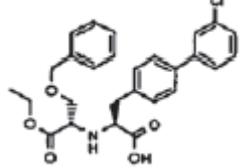
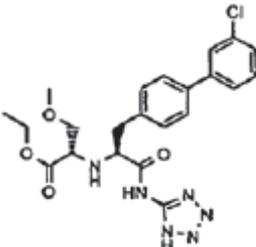
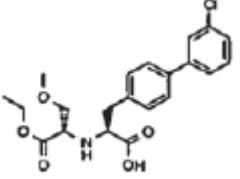
Ejemplo 1-10	 <p>2-[2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1H- acid tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenilpropionato de etilo</p>	 <p>Acido (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-fenil-etil amino)-propiónico Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	1.31 (C)	519
--------------	--	--	----------	-----

**Experimento 1-11.** (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino)-propionato de etilo

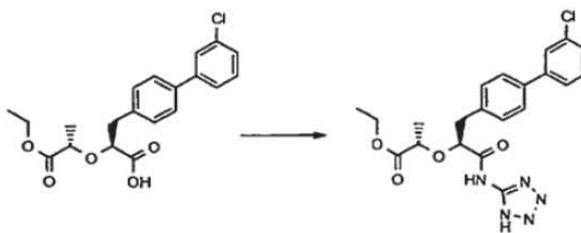


- 5 A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (225 mg, 0.599 mmol) en diclorometano (4 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 mL) se añadió trifosgeno (178 mg, 0.599 mmol). Después de agitar vigorosamente por 10 min, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se concentró parcialmente bajo presión reducida. Se descompuso el exceso de trifosgeno por adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agitó por 0.5 hora. Se realizó extracción a la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió en diclorometano el residuo obtenido (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 la noche. Se agregó trietilamina adicional (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 por 30 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH 10 % en DCM) para dar (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil]-etilamino)-propionato de etilo (261 mg). MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 577; tiempo de retención HPLC 1.36 min (Condición de HPLC C). Luego, se disolvió (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil]-etilamino)-propionato de etilo (260 mg, 0.451 mmol) en TFA (5 mL) y DCM (5 mL) y se agitó a 50°C por 12 horas y a 75°C por 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar (S)-2-((S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino)-propionato de etilo (120 mg). MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 457; HPLC tiempo de retención 0.95 min (Condición de HPLC C).
- 10
- 15
- 20

Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar al ejemplo 1-1 con intermedios apropiados:

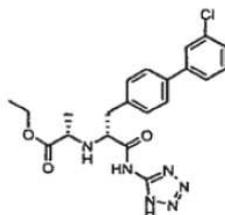
Ejemplo 1-12	 <p>(S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	 <p>Acido (S)-2-((S)-2-benciloxi-1-etoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-propiónico</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	1.31 min (C)	549
Ejemplo 1-13	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxipropionato de etilo</p>	 <p>(S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-metoxi-etilamino)-propiónico</p>  <p>5-amino-1H-tetrazole</p>	1.29 min (A)	471

**Ejemplo 1-14:** (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etoxil]-propionato de etilo



5 A una solución de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-metoxi-etilamino)-propiónico (62 mg, 0.165 mmol) en TF (5 ml) a temperatura ambiente, se añadieron 5-aminotetrazole (38.0 mg, 0.447 mmol), DIPEA (0.086 ml, 0.494 mmol) seguidos por 1,3-diisopropilcarbodiimida (0.060 ml, 0.387 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 3 horas. Se detuvo la reacción con salmuera y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó con salmuera la capa orgánica combinada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Tiempo de retención en HPLC = 0.99 minutos (condición C); MS ( $m^+$ ) = 444.

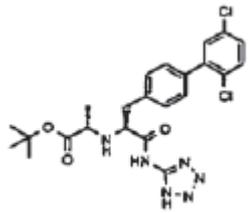
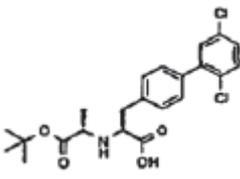
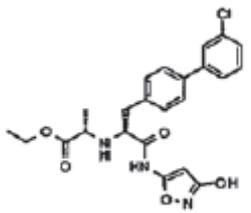
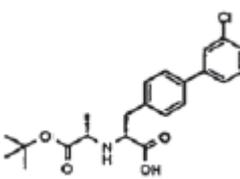
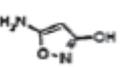
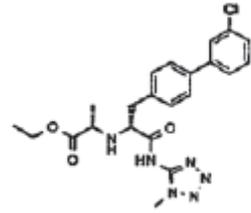
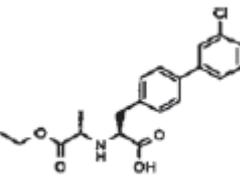
10 **Ejemplo 2-1:** (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo



15 El isómero cis obtenido del procedimiento descrito en el Ejemplo 1-1 fue aislado mediante HPLC de fase inversa (columna Sunfire C-18, TFA 0.1% en H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN) para suministrar (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo; <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.07 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.88 (dd, 1H, J = 8.1, 13.6 Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 6.1, 13.6 Hz), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.87-

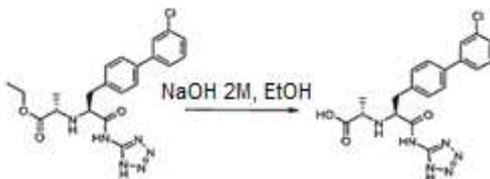
4.03 (m, 2H), 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 443.

Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar al ejemplo 1-1 y 2-1 con intermedios apropiados:

# de ejemplo	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-2	 <p>(S)-2-[(R)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo</p>	 Acido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarboniletilamino)-3-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-propiónico y  5-amino-1H-tetrazole	1.38 min (C)	505
Ejemplo 2-3	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	 Acido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarboniletilamino)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-propiónico y  5-amino-isoxazol-3-ol	1.46 min (C)	486
Ejemplo 2-4	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	 Acido (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarboniletilamino)-propiónico y  1-metil-1H-tetrazol-5-ilamine	1.16 min (C)	457

5

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



Se trató (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo (100 mg, 0.226 mmol) con NaOH acuoso 2M (2 mL) y EtOH (0.5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, se acidificó la mezcla de reacción con HCl 2M para ajustar el pH a 1. Se colectó el precipitado resultante por filtración.

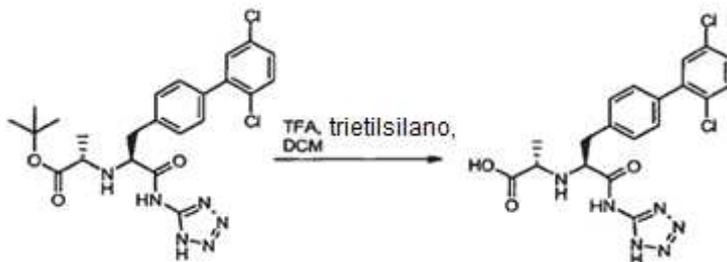
5 Se cristalizó desde EtOH el material obtenido para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (94mg).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.15 (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, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8Hz), 15.9(bs, 1H); MS: 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, hallado 414.1

10

Tiempo de retención HPLC quiral = 13.17 min. [condición: Daicel CHIRALPAK IA 4.6x100mm); rata de flujo = 1ml/min.; eluyente: EtOH 20 % (con TFA 0.1 %) en heptano].

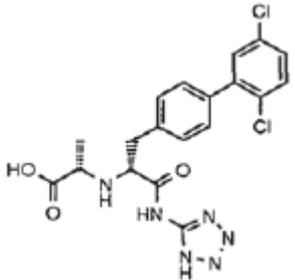
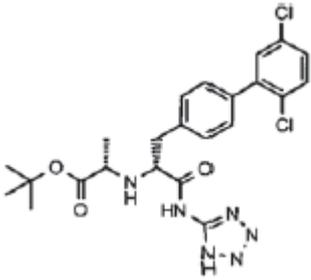
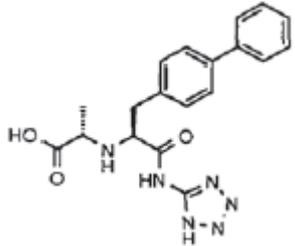
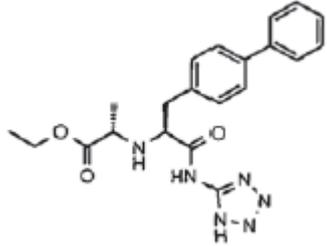
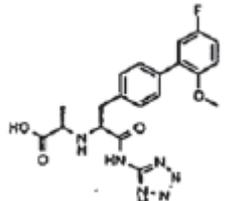
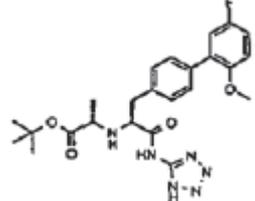
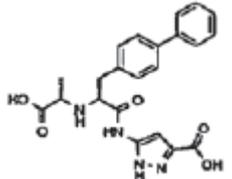
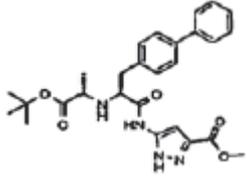
**Ejemplo 3-2:** ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico

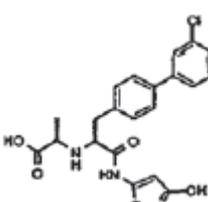
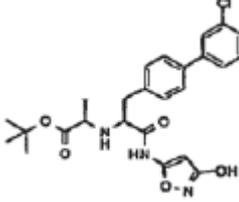
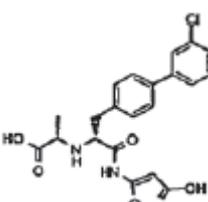
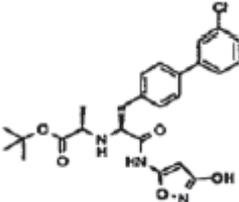
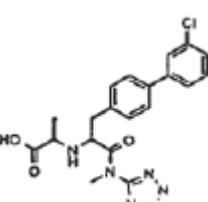
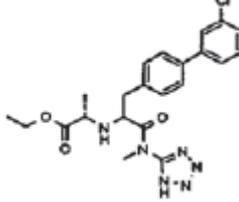
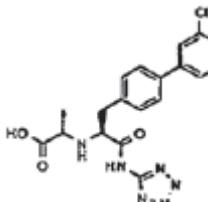
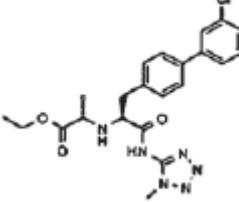
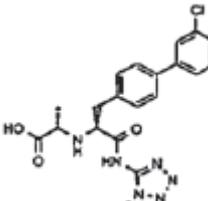
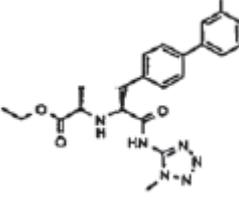


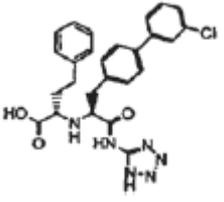
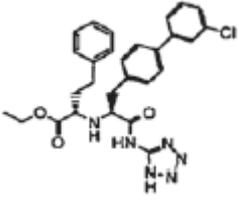
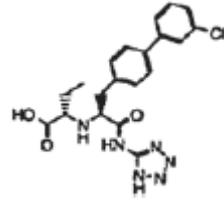
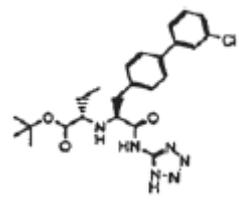
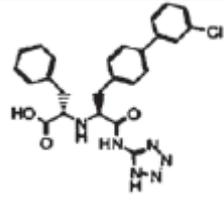
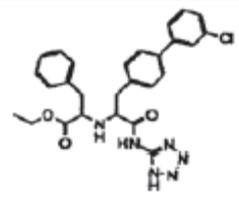
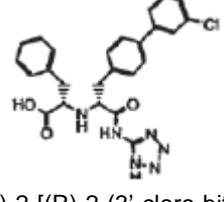
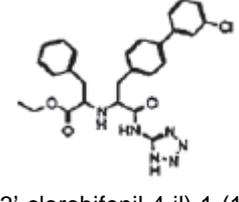
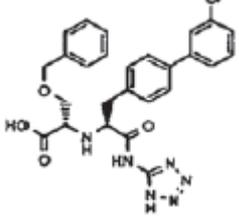
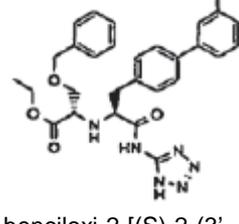
15 A una solución de (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo (103 mg, 0.204 mmol) en DCM (2 mL) se añadieron TFA (1 mL) y trietilsilano (0.098 mL, 0.611 mmol). Después de agitar por 8 horas, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, eluyente: TFA 0.1 % en H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN) para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico.

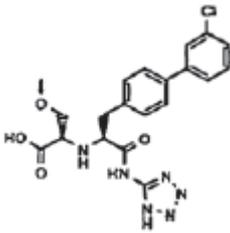
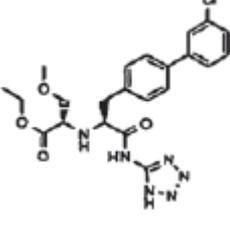
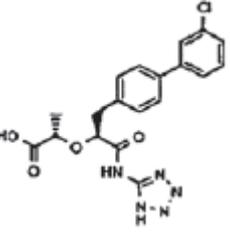
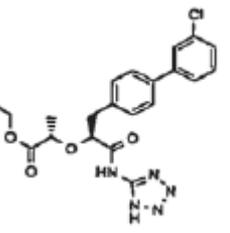
20 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+TFA-d) δ1.49 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 7.6, 13.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 7.1, 14.2 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 7.1, 14.0 Hz), 4.62 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, J= 4.3 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1 H); tiempo de retención HPLC 1.25 minutos (condición A); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 449.

25 Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar al ejemplo 3-1 o 3-2 con materiales de partida y condiciones apropiados:

# de ejemplo	Producto	Material de inicio	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-3	 <p>Ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1Htetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(R)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1Htetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo</p>	TFA, trietilsilano, DCM, temperatura ambiente	1.30 min. (A)	449
Ejemplo 3-4	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-bifenil-4-il-1-(1Htetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	LiOH 1M, NaOH aq 2M, EtOH, temperatura ambiente	1.28 min. (B)	381
Ejemplo 3-5	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-1-(1Htetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo</p>	TFA, trietilsilano, DCM, temperatura ambiente	1.19 min. (A)	429
Ejemplo 3-6	 <p>Acido 5-[(S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-carboxietilamino)-propionilamino]-1H-pirazole-3-carboxílico</p>	 <p>5-[(S)-3-Bifenil-4-il-2-((S)-1-tert-butoxicarboniletilamino)-propionilamino]-1H-pirazole-3-carboxilato de metilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente. Seguido por TFA, DCM, temperatura ambiente	1.26 min. (B)	423

# de ejemplo	Producto	Material de inicio	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-7	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo</p>	TFA, trietilsilano, DCM, temperatura ambiente	1.30 min. (A)	430
Ejemplo 3-8	 <p>Acido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de tert-butilo</p>	TFA, trietilsilano, DCM, temperatura ambiente	1.40 min. (A)	430
Ejemplo 3-9	 <p>Acido (S)-2-[2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-[metil-(1Htetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-[metil-(1Htetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino]-propionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente	1.16 min. (A)	429
Ejemplo 3-10	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1Htetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	NaOH aq, 2M, EtOH, temperatura ambiente	1.38 min. (A)	429
Ejemplo 3-11	 <p>Acido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1Htetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente	1.43 min. (A)	429

# de ejemplo	Producto	Material de inicio	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-12	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenil-butírico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenil-butirato de etilo</p>	NaOH aq 2M, EtOH, temperatura ambiente	0.82 min. (C)	505
Ejemplo 3-13	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilo amino]-butírico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-butirato de tertbutilo</p>	TFA, DCM, temperatura ambiente	0.42 min. (C)	429
Ejemplo 3-14	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	 <p>2-[2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenilpropionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente	1.25 min. (A)	491
Ejemplo 3-15	 <p>Acido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	 <p>2-[2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenilpropionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente	1.28 min. (A)	491
Ejemplo 3-16	 <p>Acido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>(S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente	1.35 min. (A)	521

# de ejemplo	Producto	Material de inicio	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-17	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, EtOH, temperatura ambiente	0.93 min. (A)	445
Ejemplo 3-18	 <p>Acido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etoxi]-propiónico</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etoxi]-propionato de etilo</p>	NaOH 2M aq, MeOH, temperatura ambiente	1.09 min (A)	416

**Ejemplo 3-3:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ +TFA- $d$ )  $\delta$  1.48 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 8.8, 13.1 Hz), 3.47 (dd, 1 H, J = 6.1, 13.4 Hz), 4.03 (dd, 1 H, J = 7.1, 14.1 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.37-7.42 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H, J = 2.8, 8.6 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1 H).

5 **Ejemplo 3-4:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.20 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.73-3.87 (bs, 1H), 4.25-4.38 (bs, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 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 3-5:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35-1.43 (m, 3H), 3.20 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75-4.00 (m, 1 H), 4.36 (bs, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

10 **Ejemplo 3-6:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ +TFA- $d$ )  $\delta$  1.48 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 7.6, 13.6 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 6.6, 13.9 Hz), 3.96 (dd, 1H, J = 7.3, 14.4 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 6.97 (s, 1 H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.45 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.61-7.67 (m, 4H).

**Ejemplo 3-7:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37 (bd, 3H, J = 4.8 Hz), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.67-3.90 (m, 1H), 4.10-4.37 (m, 1 H), 5.83 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H).

15 **Ejemplo 3-8:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19-1.39 (m, 3H), 3.05-3.218 (m, 2H), 3.30-4.25 (m, 2H), 5.83 (s, 1 H), 7.33 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.40-7.44 (m, 1 H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.73 (m, 4H).

**Ejemplo 3-9:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.48-1.57 (m, 3H), 3.05-3.47 (m, 2H), 3.728/3.31 (s<sub>32</sub>, total 3H), 4.02-4.21 (m, 1H), 5.61-5.82 (m, 1H), 7.06-7.27 (m, 1H), 7.34-7.76 (m, 7H).

20 **Ejemplo 3-10:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35-1.43 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08-4.45 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.62-7.75 (m, 4H).

**Ejemplo 3-11:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.32-1.42 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.02-4.36 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.74 (m, 4H).

25 **Ejemplo 3-12:**  $^1\text{H}$  RMN (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), 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 (br. s., 1 H), 15.89 (br. s., 1H).

**Ejemplo 3-13:**  $^1\text{H}$  RMN (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 (br. s., 3 H), 4.16 (br. s., 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 (br. s., 1 H), 16.09 (br. s., 1 H).

5 **Ejemplo 3-14:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.83 - 2.91 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.88 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 3 H), 7.68 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 11.92 (br. s., 1 H), 15.91 (br. s., 1 H).

**Ejemplo 3-15:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.81 - 3.03 (m, 4 H), 3.51 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 3.79 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 7 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.59 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 11.78 (br. s., 1 H), 15.86 (br. s., 1 H).

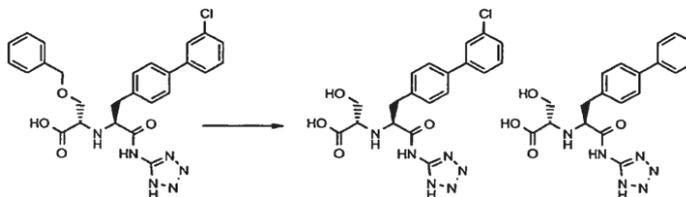
10 **Ejemplo 3-16:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.97 (dd, 1H, J = 7.1, 13.6 Hz), 3.07 (dd, 1H, J = 6.3, 13.6Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 5.1, 5.1 Hz), 3.58 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 6.6 Hz), 4.41 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, j = 7.8 Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.68 (t, 1H, J = 1.8 Hz).

15 **Ejemplo 3-17:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.97-3.13 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.76-4.01 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.69 (bt, J = 1.77 Hz, 1H).

**Ejemplo 3-18:**  $^1\text{H}$  RMN (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 (q, 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 (br. s., 1 H), 12.69 (br. s., 1 H), 15.96 (br. s., 1 H)

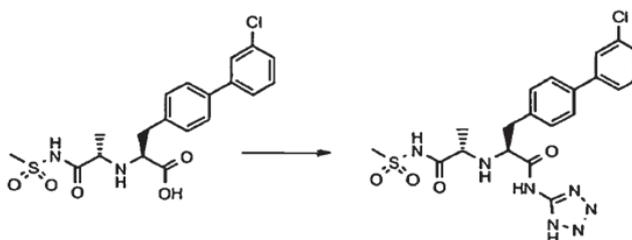
20 **Ejemplo 3-19:** ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico

**Ejemplo 3-20:** ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico



25 A una solución de (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propionato de etilo (47 mg, 0.090 mmol) en EtOAc (1 mL) y EtOH (1 mL) se añadió Pd-C 5% (9.6 mg, 0.0045 mmol). Se cargó gas  $\text{H}_2$  con un globo y se agitó la mezcla de reacción a 50°C por 6 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una paleta de celite y se concentró el filtrado. se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, eluyente: TFA 0.1% 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. Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico; RMN (400MHz, 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 HPLC 1.17 minutos (condición A); MS: m/z ( $\text{MH}^+$ ) 431. ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico; RMN (400MHz, 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, 1 H), 7.32 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.44 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.56-7.67 (m, 4H)); tiempo de retención HPLC 1.00 minuto (condición A); MS: m/z ( $\text{MH}^+$ ) 397.

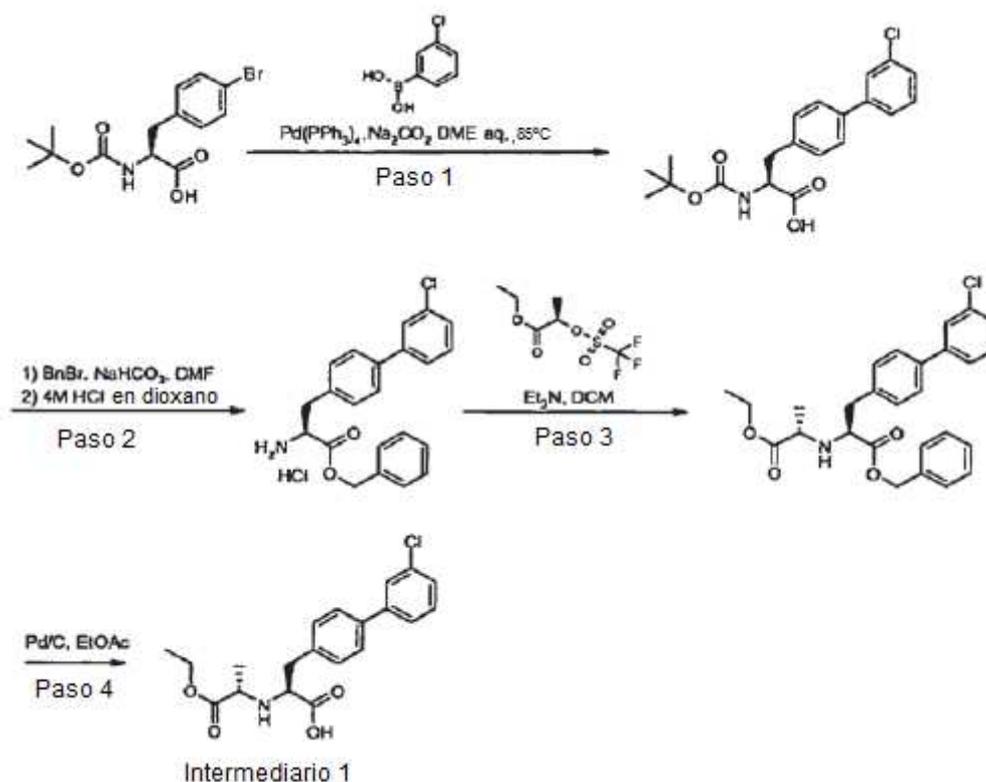
35 **Ejemplo 4-1:** (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanesulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-N-(1Htetrazol-5-il)-propionamida



Se preparó el Ejemplo 4-1 usando un procedimiento similar al del ejemplo 1-1. RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+TFA-d)  $\delta$  1.21 (d, J = 6.32 Hz, 3H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 1H), 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), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.68-7.22 (m, 1H)); tiempo de retención HPLC 1.21 minutos (condición A); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 492.

5 Los materiales de partida o intermediarios fueron preparados de la siguiente manera:

Intermediario 1: ácido (S)-3-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico



Paso 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 tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.51 g, 1.31 mmol) en 1,2-dimetoxietano (180 mL) se añadió solución acuosa 2M de NaCO<sub>3</sub> (33 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C. Después de agitar por 2 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con HCl 1M y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH 10% en diclorometano) para dar ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (13.6 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (s, 9H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 376.

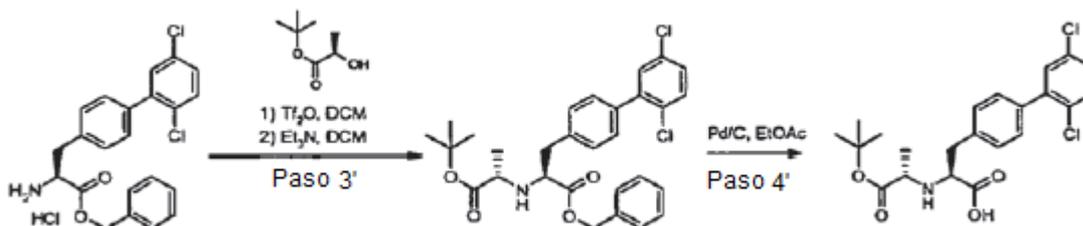
Paso 2: a una solución de ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)- propiónico (12.9 g, 34.3 mmol) en DMF (130 mL) se añadieron bromuro de bencilo (8.16 mL, 68.6 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (5.77 g, 68.6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. se trató el residuo obtenido con HCl 4M en dioxano (30 mL) y se agitó por 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se enjuagó el residuo resultante con iPr<sub>2</sub>O para dar (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)- propionato de bencilo (11.2 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.14 (dd, 1 H, 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, 1H), 7.51 (dd, 1 H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz), 8.64 (bs, 2H); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 366.

Paso 3: a una solución de (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-ácido propionato de bencilo (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 por 10 min, se añadió etil (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato (9.3 mL, 49.5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Se añadieron trietilamina (10.4 mL, 74.6 mmol) y etil (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato (9.3 mL, 49.5 mmol) adicionales a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas más. Se lavó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propionato de bencilo (10.6 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.89 (bs, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, J = 6.8, 14.8 Hz), 3.69 (dd, 1H, 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, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H, J = 1.5, 1.5 Hz); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 466.

Paso 4: se trató una suspensión de (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propionato de bencilo (10.0 g, 21.5 mmol) y Pd de 5% sobre carbón (0.914 g) en EtOAc (200 mL) con H<sub>2</sub> (balón) y se agitó a 10-15 °C por 1.5 horas y a temperatura ambiente por 0.5 hora. Se disolvió el precipitado resultante en metanol y se filtró a través de una paleta de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y el residuo obtenido fue recristalizado partir de EtOAc para dar ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (5.6 g). Se concentró el licor madre bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar una cantidad adicional de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (1.4 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, 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, 1H, 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 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, J = 2.0, 2.0 Hz); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 376.

Intermediario 2: ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico

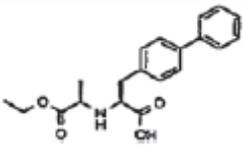
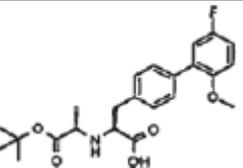
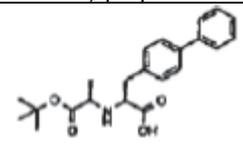
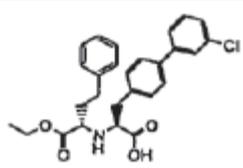
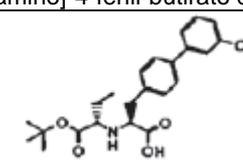
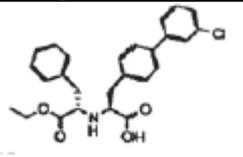


Se usaron iguales procedimientos a los descritos en el paso 1 (se usó ácido 2,5-diclorofenilborónico en lugar de ácido 3-clorofenilborónico) y paso 2 para la preparación del intermediario 1, para preparar clorhidrato de ((S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo.

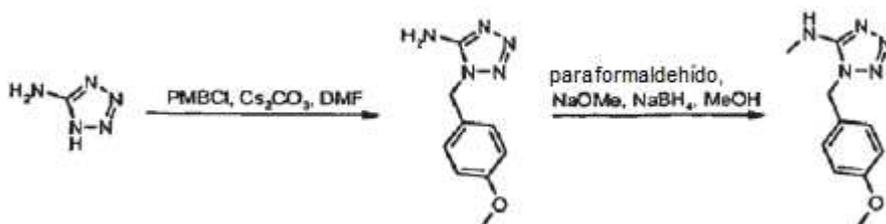
Paso 3': se preparó t-butil (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato a partir de (R)-2-hidroxi-propionato de tert-butilo (602 mg, 4.12 mmol), anhídrido triflico (0.696 mL, 4.12 mmol) y 2,6-lutidina (0.480 mL, 4.12 mmol) en DCM (5 mL). A una suspensión de clorhidrato de ((S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo (600 mg, 1.38 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (0.574 mL, 4.12 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 10 min, se añadió a temperatura ambiente la mitad de la cantidad de t-butil (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato recientemente preparado y se agitó por 1 hora. Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina adicional (0.574 mL, 4.12 mmol) y el resto de t-butilo (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato y se agitó por 2 horas adicionales. Se lavó mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo (580 mg). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, 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); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 528.

Paso 4': se trató una suspensión de (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo (580mg, 1.10 mmol) y Pd 5% sobre carbón (0.146 g) en EtOAc (10 mL) con H<sub>2</sub> (globo) y se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se disolvió en metanol el precipitado resultante y se filtró a través de paleta de celite. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue recristalizado desde EtOAc para dar ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (438 mg). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, 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, 1H, J = 6.8, 13.6 Hz), 3.48 (dd, 1H, 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); MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 438.

Se prepararon los siguientes intermediarios, usando procedimientos similares a los del intermediario 1 o intermediario 2 con reactivos apropiados:

# de Intermediario	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 3	 <p>Acido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-etoxi carbonil-etilamino)-propiónico</p>	Ácido fenilborónico fue usado en cambio del ácido 3-clorofenilborónico en el paso 1	0.71 min (C)	342
Intermediario 4	 <p>Acido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-propiónico</p>	Se usó ácido 2-metoxi-5-fluorofenilborónico en cambio del ácido 3-clorofenilborónico en el paso 1	1.07 min (C)	418
Intermediario 5	 <p>(S)-3-Bifenil-4-il-2-((S)-1-tertbutoxicarboniletilamino)-propionic acid</p>	Se usó ácido fenilborónico en cambio del ácido 3-clorofenilborónico en el paso 1	1.05 min (C)	370
Intermediario 6	 <p>(S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-clorobifenil-4-il)-etilamino]-4-fenil-butirato de etilo</p>	Se usó (R)-2-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo en cambio del (R)-2-hidroxi-propionato de tert-butilo en el paso 3'	1.39 min (C)	466
Intermediario 7	 <p>(S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-clorobifenil-4-il)-etilamino]-butirato de tert-butilo</p>	Se usó (R)-2-hidroxi-butirato de tert-butilo en cambio del (R)-2-hidroxi-propionato de tert-butilo en el paso 3'	1.15 min (C)	418
Intermediario 8	 <p>Acido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-feniletil amino)-propiónico</p>	Se usó (R)-2-hidroxi-3-fenil-propionato de etilo en cambio del (R)-2-hidroxi-propionato de tert-butilo en el paso 3'	1.27 min (C)	452

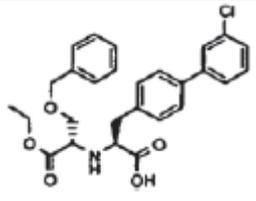
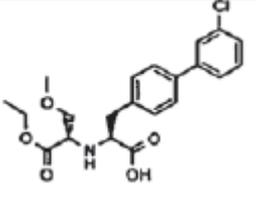
Intermediario 9: [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina



5 A una suspensión de 5-amino-1H-tetrazole (1.50 g, 17.6 mmol) en DMF (30 mL) se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8.62 g, 26.4 mmol) y PMBCl (2.90 g, 18.5 mmol). Después de agitar a 60°C por 3 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM y se colectó el precipitado resultante mediante filtración para dar 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-ilamina (0.625 g).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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).

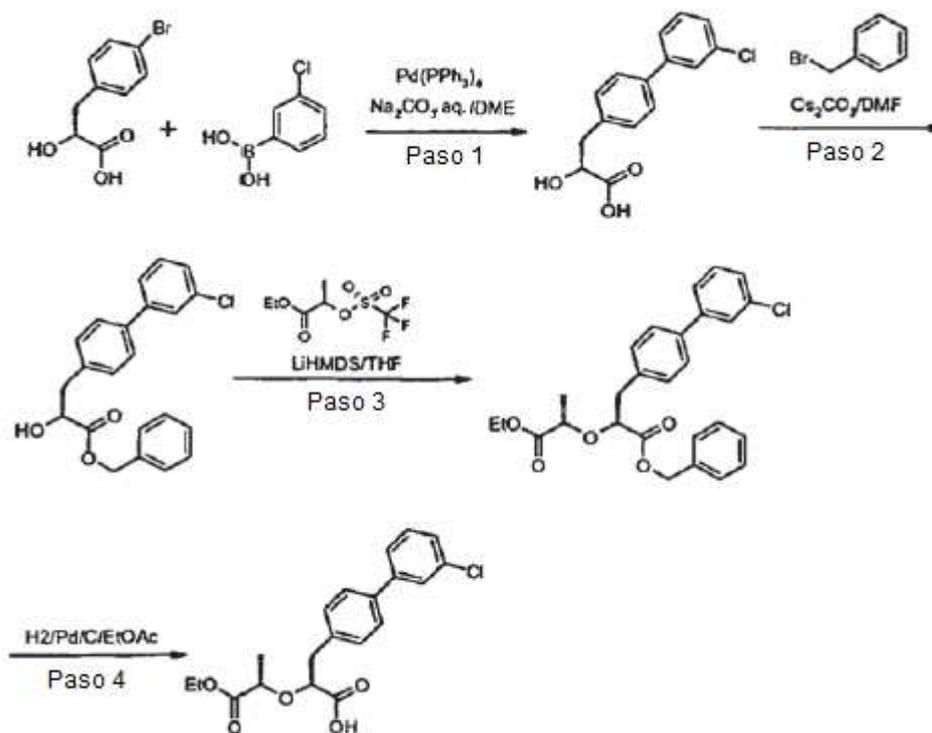
10 A continuación, a una suspensión de 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-ilamina (600 mg, 2.92 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron paraformaldehído (132 mg, 4.39 mmol) y metóxido de sodio (632 mg, 25 % en peso en MeOH). Se realizó reflujo a la mezcla por 30 min hasta que la suspensión se convirtió en una solución clara. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió en porciones borohidruro de sodio (332 mg, 8.77 mmol). Se realizó reflujo nuevamente a la mezcla de reacción por 15 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se detuvo la reacción con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se diluyó la mezcla con EtOAc, se concentró parcialmente y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH 10% en DCM) para dar [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (0.63 g).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (d, 3H,  $J = 5.3$  Hz), 3.61 (bs, 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); MS:  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) 220.

Se prepararon los siguientes intermediarios usando un procedimiento similar al del intermediario 1 o intermediario 2 con reactivos apropiados:

# de Intermediario	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 9	 Acido (S)-2-((S)-2-benciloxi-1-etoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico	Se usó (R)-3-benciloxi-2-hidroxi-propionato de etilo en cambio del (R)-2-hidroxi-propionato de etilo en el paso 3	1.41min (C)	482
Intermediario 10	 Acido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-metoxietilamino)-propiónico	Se usó (R)-2-hidroxi-3-metoxi-propionato de etilo en cambio del (R)-2-hidroxi-propionato de etilo en el paso 3	0.56min (C)	496

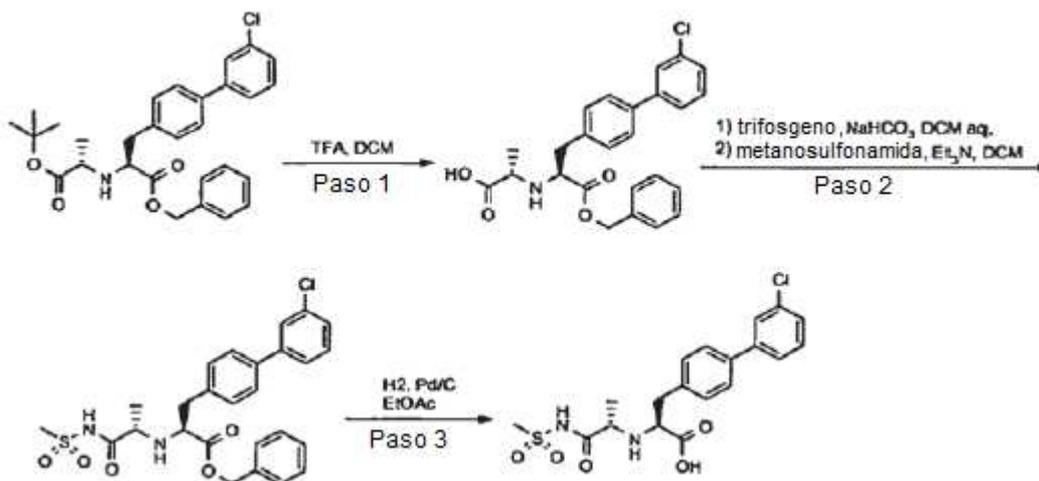
20

Intermediario 11: ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-propiónico



- 5 Paso1: a una mezcla de 4-bromo-L-fenilalanina (2.5 g, 10.24 mmol) y el solvente de ácido acético (20 ml) y agua (75 ml) en un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2.120 g, 30.7 mmol) en agua (20.00 ml). Se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió a la suspensión metilamina en TF (20.48 ml, 41.0 mmol) gota a gota lentamente y la mezcla sea aclaró, y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se concentró la mezcla para eliminar TF y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó con salmuera la capa orgánica combinada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo como un sólido blancuzco: 1.7 g (rendimiento: 43%). Tiempo de retención HPLC = 0.83 minutos (condición A); MS (m+2) = 246.
- 10 Paso 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) seguido por  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso (6.12 ml, 12.24 mmol) y  $\text{Pd}(\text{F}_3\text{P})_4$  (0.212 g, 0.184 mmol). Se agitó la mezcla a 85 °C durante la noche. Se añadió a la reacción más EtOAc y se acidificó con HCl 1N hasta pH 5. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC (20 a 80% ACN- $\text{H}_2\text{O}$  (TFA 0.1%)) para dar el sólido blanco: 550 mg (rendimiento: 32%). Tiempo de retención HPLC = 1.23 minutos (condición A); MS (m-1) = 275.
- 15 Paso 3: A una solución de (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-propionato de bencilo (282 mg, 0.769 mmol) en TF (6 ml) a -78 °C se añadió LiHMDS/TF (1.999 ml, 1.999 mmol) y a -78 °C se agitó por 25 minutos la mezcla amarilla resultante, luego se añadió (R)-etil 2-(trifluorometilsulfonyloxi)propanoato (0.860 ml, 4.61 mmol) a -20 °C. Después de 1 hora, la reacción estaba casi completa. Se detuvo la reacción mediante  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado por HPLC (75 a 100% ACN- $\text{H}_2\text{O}$  (TFA 0.1%)) para dar el producto, 140 mg (rendimiento: 39%). Tiempo de retención HPLC = 1.57 minutos (condición C); MS (m+1) = 467.
- 20 Paso 4: Se realizó hidrogenación a una mezcla de (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etoxi)-propionato de bencilo y Pd/C 10% humedecido en EtOAc, bajo globo de  $\text{H}_2$  por 30 minutos. Se separó de la reacción por filtración el catalizador y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC (15 a 70% ACN- $\text{H}_2\text{O}$  (TFA 0.1%)) para dar aceite: 128 mg. Tiempo de retención HPLC = 1.07 minutos (condición C); MS (m-1) = 375.
- 25

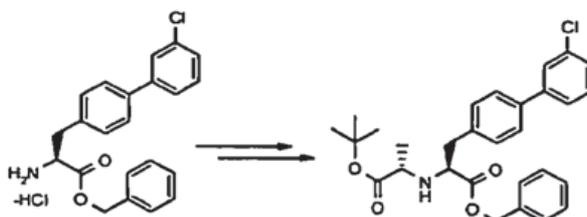
Intermediario 12: ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanesulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico



Paso 1: A una solución de (S)-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo (1.12 g, 2.27 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (5 mL). Después de agitar por 3 horas, se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH 10% en DCM) para dar (S)-2-((S)-1-carboxi-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo. MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 438; Tiempo de retención HPLC 0.73 min (condición C de HPLC).

Paso 2: A una solución de (S)-2-((S)-1-carboxi-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo (600 mg, 1.37 mmol) en DCM (7 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2mL) se añadió trifosgeno (407 mg, 1.37 mmol). Después de agitar por 0.5 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se agitó por otras 0.5 horas hasta que se completó la generación de gas. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se concentró. Se disolvió ésta en DCM (7 mL) y se añadió metanosulfonamida (195 mg, 2.06 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH 10% en DCM) para dar (S)-3-(3'-clorobifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propionato de bencilo. MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 515; Tiempo de retención HPLC 1.58 min (condición A de HPLC). Paso 3: se disolvió éste en EtOAc. Se añadió Pd-C 5% (146 mg) y se realizó hidrogenación con globo de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente por 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de paleta de celite y se concentró el filtrado. El sólido resultante fue recristalizado desde MeOH para dar ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico. MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 425; Tiempo de retención HPLC 1.14 min (condición A de HPLC).

Intermediario 12-2: (S)-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propionato de bencilo



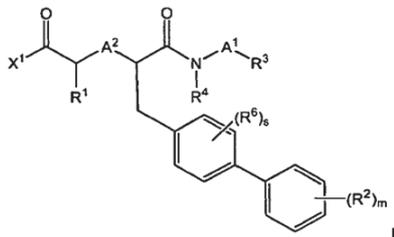
Se preparó el intermediario 12-2 usando un procedimiento similar al del intermediario 1 e intermediario 2, con reactivos apropiados. MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 494; Tiempo de retención HPLC 1.50 min (condición C de HPLC).

Puede verse que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de actividad de endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) y por ello útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con actividad de endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11), tal como las enfermedades divulgadas aquí.

Se entenderá que la invención ha sido descrita sólo mediante ejemplos y que pueden hacerse modificaciones mientras permanezcan dentro del alcance de la invención, el cual es definido por las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I'):



5 en la que:

X<sup>1</sup> es OH, alquilo -O-C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo-C<sub>1-7</sub>-NHS(O)<sub>2</sub> o bencilo -NHS(O)<sub>2</sub>, en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> para cada evento son independientemente H o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo-C<sub>1-6</sub>, en la que alquilo es sustituido opcionalmente con benciloxi, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

10 para cada evento, R<sup>2</sup> es independientemente alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;

A<sup>2</sup> es O;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

A<sup>1</sup> es un enlace o cadena de alquilenos C<sub>1-3</sub>;

15 R<sup>3</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 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub>CO<sub>2</sub>;

20 R<sup>6</sup> para cada evento es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo- alquilo C<sub>1-7</sub>; o R<sup>4</sup>. A<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos R<sup>4</sup> y A<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, forman un heterociclilo con 4 a 7 miembros o un heteroarilo con 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, halo alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub>CO<sub>2</sub>; y

m es 0 o un número entero de 1 a 5;

s es 0 o un número entero de 1 a 4;

o

25 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

X<sup>1</sup> representa OH o alquilo C<sub>1-6</sub>-O;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

para cada evento, R<sup>2</sup> es independientemente alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o trifluorometilo;

30 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

A<sup>1</sup> es un enlace o cadena de alquilenos C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub>CO<sub>2</sub>;

35 R<sup>6</sup> para cada evento es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> o halo- alquilo C<sub>1-7</sub>;

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que

A<sup>1</sup> es un enlace o CH<sub>2</sub>; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que

5 R<sup>1</sup> es metilo o etilo, R<sup>4</sup> es H; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que

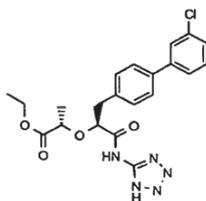
10 R<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo consistente en oxazole, pirrole, pirazole, isooxazole, triazole, tetrazole, oxadiazole, tiazole, isotiazole, tiofeno, imidazole y tiadiazole; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H y alquilo C<sub>1-6</sub> CO<sub>2</sub>;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en los que

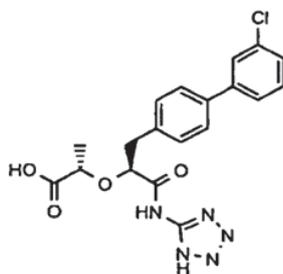
R<sup>3</sup> es tetrazole; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-etoxi]-propionato de etilo que tiene la fórmula



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-etilamino]-3-metoxi-propiónico que tiene la fórmula



20 o sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 10. Una combinación que comprende: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un bloqueador de receptor de angiotensina, inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un bloqueador de canal de calcio, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de obesidad, un bloqueador de receptor de aldosterona, un bloqueador de receptor de endotelina, un inhibidor de aldosterona sintetasa, un inhibidor de CETP y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

30 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un desorden o enfermedad asociados con actividad de endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. en un sujeto que necesita de tratamiento.

5 13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en el que el desorden o enfermedad es seleccionado de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica  
aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo,  
angina, insuficiencia renal, falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico,  
glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión renal  
vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica,  
10 cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial  
(AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular, estabilización de placa, infarto de  
miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), edema cíclico, enfermedad de Menière,  
hiperaldosteronismo, hipercalciuria, ascites, glaucoma, desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-  
eclampsia, endometriosis, desórdenes reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia,  
dolor, epilepsia, desórdenes del afecto tales como depresión y condición psicótica, demencia y confusión geriátrica,  
15 obesidad, desórdenes gastrointestinales, curación de heridas, choque séptico, disfunción de la secreción ácida  
gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones  
diabéticas, aterosclerosis y disfunción sexual masculina y femenina.

20 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la producción de un  
medicamento para el tratamiento de un desorden o enfermedad en un sujeto, caracterizado por una actividad de  
endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

25 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que dicho desorden o enfermedad es seleccionado de  
hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica  
aislada, enfermedad vascular periférica, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo,  
angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía  
diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad  
renal primaria, hipertensión renal vascular, retinopatía diabética, enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción  
endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y  
ventricular, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, palpitación atrial, remodelación detrimental vascular,  
estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, desorden poliquístico del riñón (PKD), edema  
30 cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario), hipercalciuria, ascites, glaucoma,  
desórdenes menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, desórdenes reproductivos,  
asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, desórdenes del afecto, depresión,  
condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad, desórdenes gastrointestinales, curación de heridas,  
choque séptico, disfunción de la secreción ácida gástrica, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo  
35 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis y disfunción sexual masculina y femenina.

16. Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una  
sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y por lo menos otro agente terapéutico como una preparación  
combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.