

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 826**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 13151792 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2594556**

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

30 Prioridad:

28.05.2009 US 181756 P

20.11.2009 US 263145 P

16.04.2010 US 324943 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

COPPOLA, GARY MARK;

IWAKI, YUKI;

KARKI, RAJESHRI GANESH;

KAWANAMI, TOSHIO;

KSANDER, GARY MICHAEL;

MOGI, MUNETO y

SUN, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 602 826 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados aminobutíricos sustituidos como inhibidores de neprilisina

Antecedentes de la invención

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

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

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

Sumario de la invención

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

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

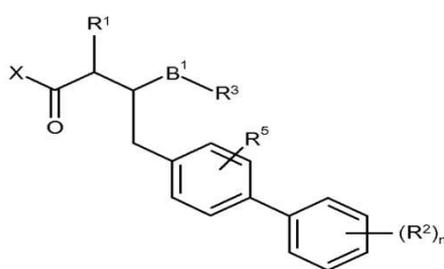
35 Por lo tanto, los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de péptidos bioactivos. Por lo tanto, en particular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo hipertensión,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

hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual macho y hembra. En una realización preferida los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

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

El documento WO97/43249 da a conocer hidroxiamidas para el tratamiento de asma, enfermedades alérgicas etc. Estos compuestos difieren de los compuestos de la presente solicitud en que tienen un sustituyente diferente unido al grupo amida terminal y un elemento de unión diferente.

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



Fórmula I'

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

R¹ es H, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halógeno, -SH, -S-alquilo C₁₋₇ o NR^aR^b;

15 R² para cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₇, halo, NO₂, CN, alcanoilamino C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, -NR^aR^b, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en la que R^a y R^b para cada aparición son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

R³ es A¹-C(O)X¹;

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

20 X y X¹ son independientemente OH, -O-alquilo C₁₋₇, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₇, -NHS(O)₂-bencilo o -O- arilo C₆₋₁₀; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH- alquilo C₁₋₆, y C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂;

B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

A¹ es un enlace; o

25 A¹ es un fenilo o a heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo, -NR^aR^b, -OCH₂CO₂H, y -OCH₂C(O)NH₂; o A¹ es un cicloalquilo C₃₋₇;

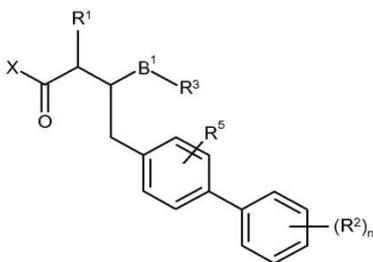
A¹ es -alquilenos C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀-, -alquilenos C₁₋₄-heteroarilo- o -alquilenos C₁₋₄-heterociclilo-, en la que A¹ puede estar en cualquier dirección; y

30 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende 5-10 átomos del anillo seleccionado de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada pero no-aromática que comprende 4-7 átomos del anillo seleccionado de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o a heterociclilo es independientemente seleccionados de O, N y S

35

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



Fórmula I

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

R¹ es H o alquilo C₁₋₇;

- 5 R² para cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₇, halo, NO₂, CN, alcanoilamino C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, -NR^aR^b, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en la que R^a y R^b para cada aparición son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

R³ es A¹-C(O)X¹;

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

- 10 X y X¹ son independientemente OH, -O-alquilo C₁₋₇, NR^aR^b, o -O- arilo C₆₋₁₀; en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, y C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂;

B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

A¹ es un enlace; o

- 15 A¹ es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo, -NR^aR^b, -OCH₂CO₂H, y -OCH₂C(O)NH₂; o

A¹ es un cicloalquilo C₃₋₇;

- 20 A¹ es -alquilenos C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀-, -alquilenos C₁₋₄-heteroarilo o -alquilenos C₁₋₄-heterociclilo, en la que A¹ puede estar en cualquier dirección; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

- 25 en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende 5-10 átomos del anillo seleccionado de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada pero no-aromática que comprende 4-7 átomos del anillo seleccionado de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o a heterociclilo es independientemente seleccionados de O, N y S.

- 30 En otra realización, la invención pertenece a un método para el tratamiento de trastornos o enfermedades que responden a la inhibición de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP), en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que se trata el trastorno o enfermedad que responde a la inhibición de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP) en el sujeto.

- 35 En incluso otra realización, la invención pertenece a un método para el tratamiento de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad primaria renal, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción

5
10
15
20
25
30
35
40
45

endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (FA), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos de la reproducción (infertilidad especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y úlceras por presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y aterosclerosis, 5 disfunción sexual masculina y femenina; que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que se trate el sujeto.

15 En incluso otra realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto según cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

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

25 En otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que se inhibe la endopeptidase neutra EC 3.4. 24.11.

25 Descripción detallada de la invención

Compuestos de la invención

Las referencias en lo sucesivo a compuestos de fórmula I o I' se aplican igualmente a compuestos según cualquiera de las fórmulas IA de VIA.

30 Las referencias en lo sucesivo a las realizaciones de la invención se aplican igualmente a compuestos de fórmula I o I' y compuestos según cualquiera de las fórmulas IA de VIA, en la medida en que las realizaciones están presentes

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

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

R^1 es H o alquilo C_{1-7} ;

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

40 R^3 es $A^1-C(O)X^1$;

R^5 es H; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo C_{1-7} o NR^aR^b ;

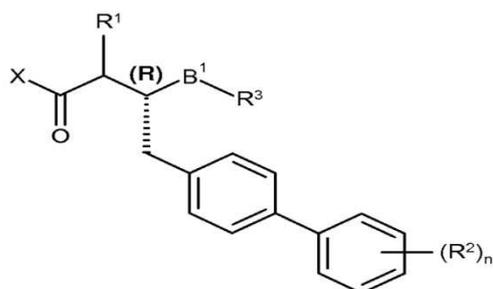
45 B^1 es $-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-$; A^1 es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , halo, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$, y $-OCH_2C(O)NH_2$; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende 5-10 átomos del anillo seleccionado de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada pero no-aromática que comprende 4-7 átomos del anillo seleccionado de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o heterociclilo es independientemente seleccionados de O, N y S.

5

Ciertos compuestos de fórmula I o I' incluyen compuestos de fórmula IA en la que la estereoquímica en el carbono que porta el grupo bifenilo es (R):

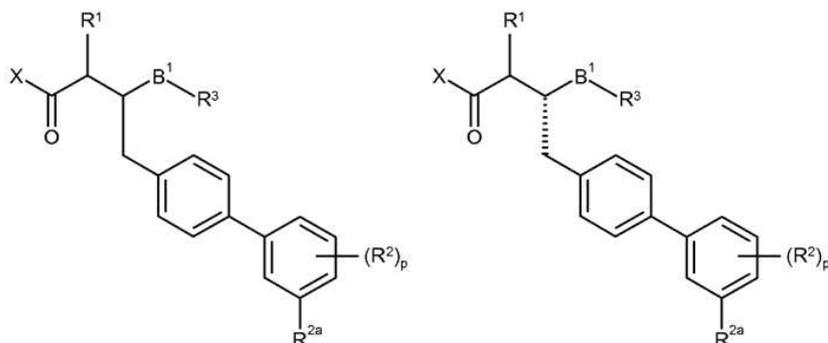


Fórmula IA.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, R¹, R², B¹, R³ y n tienen las definiciones de fórmula I o I', *supra*.

10

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R² es halo y se une a la posición meta y los demás grupos R² opcionales son independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo. Esta realización se ilustra por compuestos de fórmulas IB y IC:



Fórmula IB

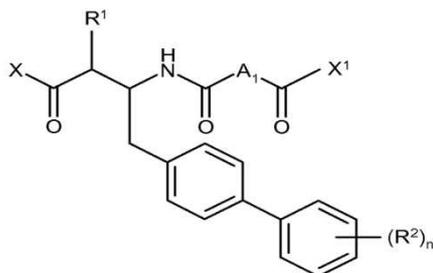
Fórmula IC

3

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, R¹, R², B¹, R³ tienen las definiciones de fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R_{2a} es halo.

Ciertos compuestos de fórmula I o I' incluyen compuestos de fórmula II:



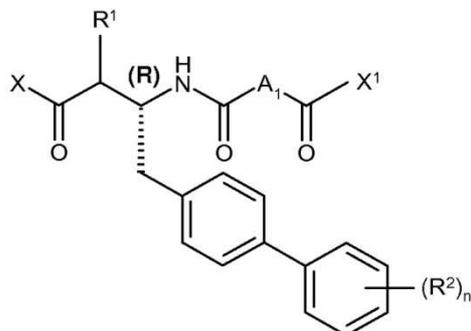
Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I

20

o I', supra.

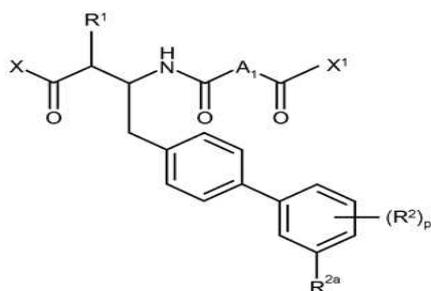
En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula II en la que la estereoquímica del carbono que porta el grupo bifenilo es (R). Esta realización se ilustra por compuestos de fórmula IIA:



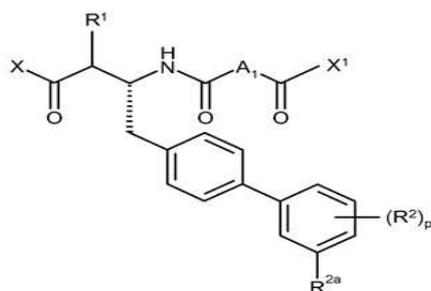
Fórmula IIA

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I o I', supra.

Ciertos compuestos de fórmula I, I' o II incluyen compuestos de fórmula IIB o IIC:



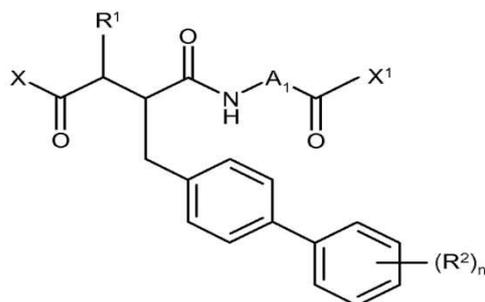
Fórmula IIB



Fórmula IIC

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, A¹, R¹, R² tienen las definiciones de fórmula I o I', supra; p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R_{2a} es halo.

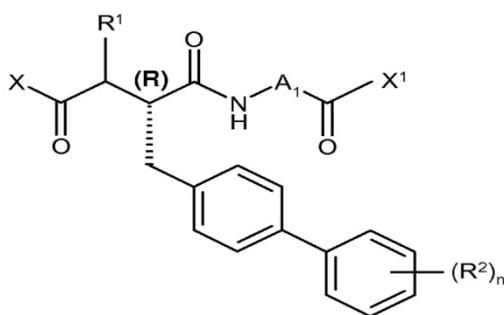
Ciertos compuestos de fórmula I o I' incluyen compuestos de fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I o I', supra.

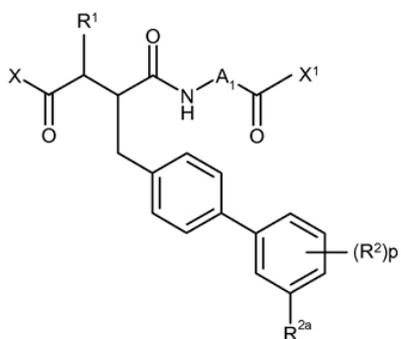
- 15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula III en la que la estereoquímica del carbono que porta los grupos bifenilo es (R). Esta realización se ilustra por compuestos de fórmula IIIA:



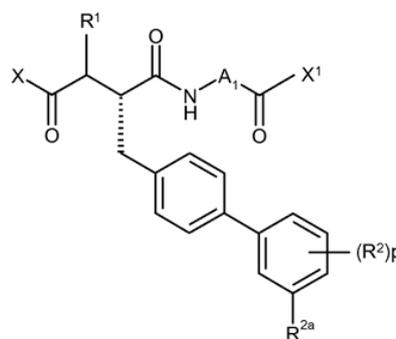
Fórmula IIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I o I', supra.

Ciertos compuestos de fórmula III incluyen compuestos de fórmula IIIB o IIIC:



Fórmula IIIB



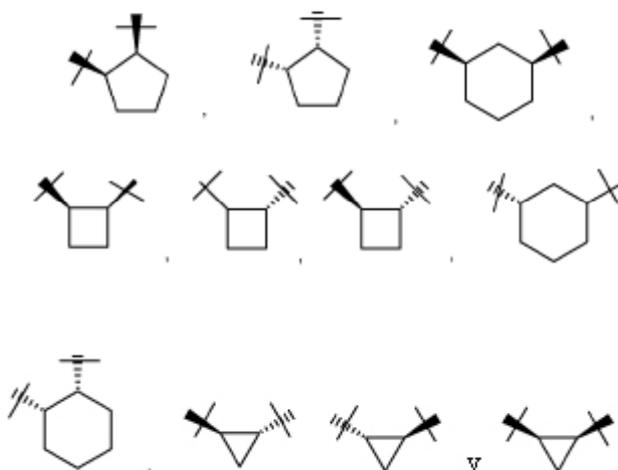
Fórmula IIIC

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, A¹, R¹, R² tienen las definiciones de fórmula I o I', supra; p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R_{2a} es halo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquier clase y subclase descrita en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A¹ es un cicloalquilo C₃₋₇. Ejemplos de esta realización son compuestos de una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC, en la que A¹ se selecciona de lo siguiente:

10

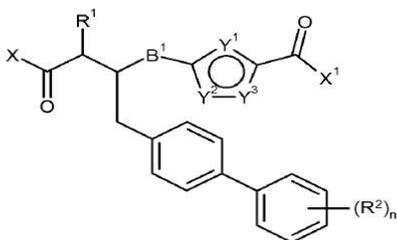


15

Aún en otra realización, la invención proporciona un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquier clase o subclase descrita en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A¹ está opcionalmente sustituido fenilo o heteroarilo, en la que

los sustituyentes opcionales se definen como en la fórmula I o I'.

Ciertos compuestos de la realización anterior incluyen compuestos según una cualquiera de la fórmula I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A¹ es un heteroarilo del anillo de 5 miembros. Esta realización se ilustra por compuestos de fórmula IV:

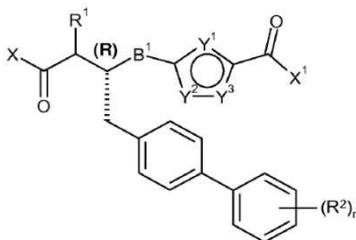


Fórmula IV

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, B¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I o I', supra y Y₁, Y₂ y Y₃ son independientemente N, NH, S, O o CH y forman junto con los átomos del anillo al que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros.

En un aspecto de esta realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula IVA:



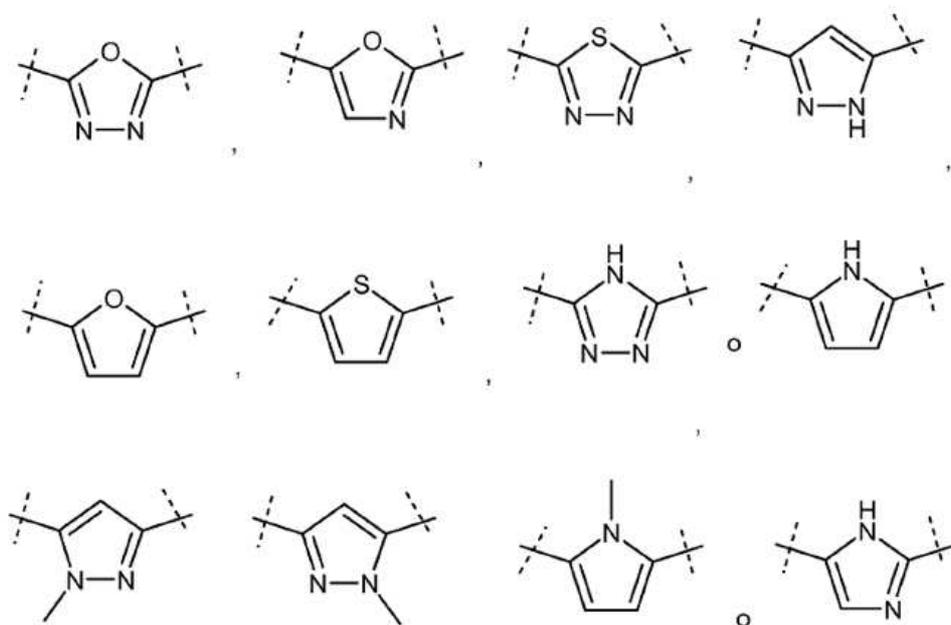
Fórmula IVA

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, B¹, R¹, R², Y₁, Y₂, Y₃ y n tienen las definiciones de fórmulas I, I' o IV, supra.

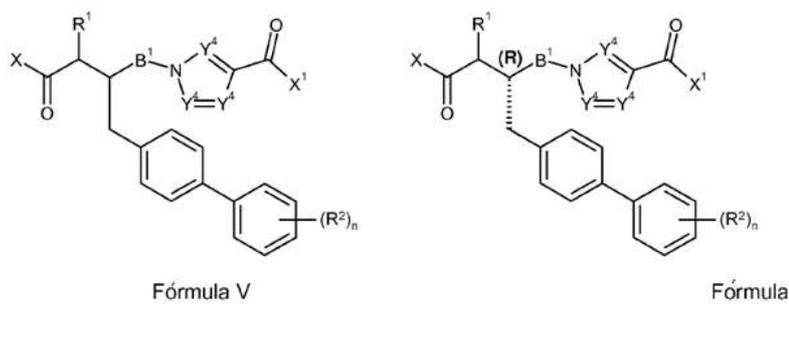
En un aspecto de esta realización, Y₁, Y₂ y Y₃ forman junto con los átomos del anillo al que están unidos un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de furano, tiofeno, pirrol, pirazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, y triazol. Una realización adicional incluye compuestos de fórmula IV o VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el heteroarilo de 5 miembros es uno de lo siguiente:

15



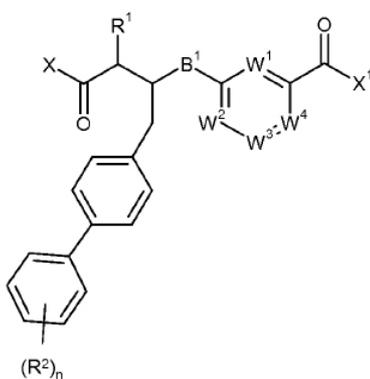
En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula IV o IVA en la que n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R² es halo en la posición meta y los demás grupos R² opcionales son independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo.

- 5 Aún en otro aspecto de la realización anterior, la invención se refiere a compuestos de fórmula I', I a IC, II a IIC o III a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A¹ es un heteroarilo del anillo de 5 miembros unido a la amida B¹ a un átomo de nitrógeno. Esta realización se ilustra por compuestos de fórmulas V o VA:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, B¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I' o I', supra y cada Y₄ son independientemente N, S, O o CH. En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula V o VA en la que n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R² es halo en la posición meta y los demás grupos R² opcionales son independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo.

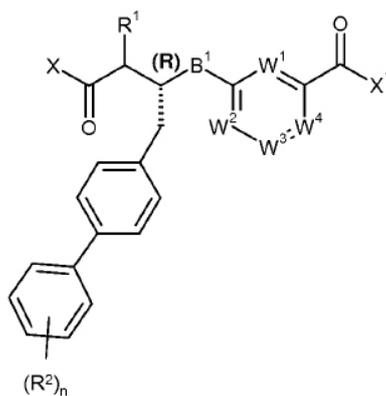
- 15 Aún en otro aspecto de la realización anterior la invención proporciona un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquier clase o subclase descrita en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A¹ es un fenilo o un heteroarilo del anillo de 6 miembros en el que el fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo, NR^aR^b, -OCH₂CO₂H, o -OCH₂C(O)NH₂. Un aspecto de esta realización incluyen compuestos según una cualquiera de fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC, o sal farmacéuticamente aceptable de los
- 20 mismos, en las que A¹ se conecta a la amida B¹ y a los restos C(O)X¹ en una disposición para. Otro aspecto de esta realización incluyen compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC en las que A¹ se conecta a la amida B¹ y a los restos C(O)X¹ en una disposición meta. Los compuestos de esta realización incluyen compuestos de fórmula VI:



Fórmula VI

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, B¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de fórmula I o I', supra y W¹, W², W³ y W⁴ son independientemente N o CR^e, en el que cada Re es independientemente H, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo, -NR^aR^b, -OCH₂CO₂H o -OCH₂C(O)NH₂. En un aspecto de esta realización A¹ es fenilo, piridina o pirimidina.

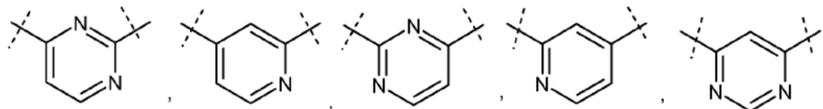
En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula VIA:

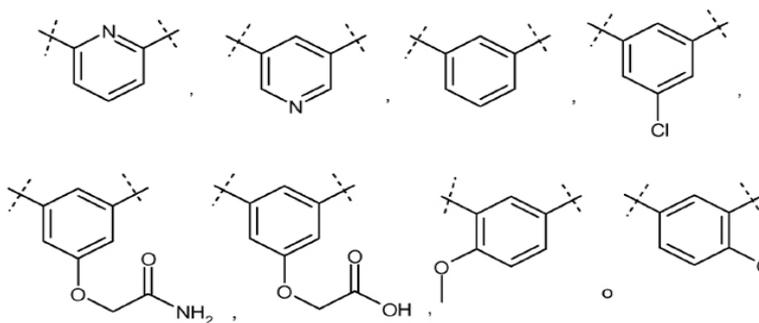


Fórmula VIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, X¹, B¹, R¹, R², W¹, W², W³ y W⁴ y n tienen las definiciones de fórmulas I, I' o VI, supra.

- 10 Una realización adicional incluye compuestos de fórmula VI o VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A¹ es uno de lo siguiente:

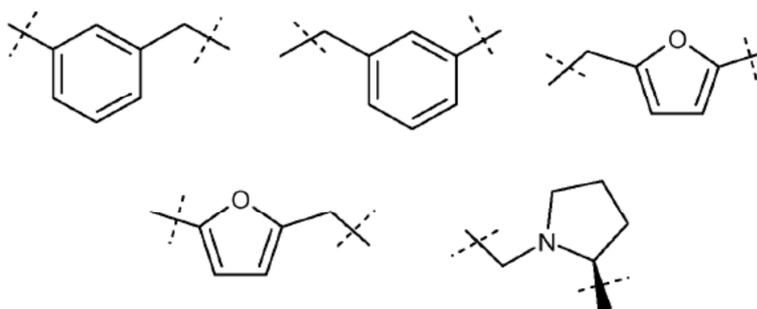




5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula VI o VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1, 2, 3, 4 o 5; R² es halo en la posición meta y los demás grupos R² opcionales son independientemente alquilo C₁₋₇, NO₂, CN, halo, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, NR^bR^c, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo.

En un aspecto de la realización anterior, la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, IV a IVC, V a VC y VI a VIC, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que B¹ es -C(O)NH-. En otra realización, B¹ es -NHC(O)-.

10 Ciertos compuestos de la realización anterior incluyen compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que A¹ es -alquileno C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀-, -alquileno C₁₋₄-heteroarilo- o -alquileno C₁₋₄-heterociclilo-, -arilo C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₄-, -heteroaril-alquileno C₁₋₄ o -heterociclil-alquileno C₁₋₄. En un aspecto de esta realización, A¹ es -alquileno C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀, alquileno C₁₋₄-heteroaril- o -alquileno C₁₋₄-heterociclilo, en los que la parte alquileno se une al grupo amida B¹ y los restos arilo, heteroarilo o heterociclilo se unen a C(O)X¹. En otro aspecto de esta realización, A¹ es -CH₂-fenil- o -fenil-CH₂-. En otro aspecto de esta realización, A¹ es -CH₂-heteroarilo o -heteroarilo-CH₂-. En una realización adicional, A¹ es -CH₂-heterociclilo o -heterociclilo-CH₂. Los ejemplos representativos de A¹ son lo siguiente:



En una realización la invención proporciona compuestos según una cualquiera de fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA, VI y VIA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que R¹ es H.

20 En otra realización la invención proporciona compuestos según una cualquiera de fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA, VI y VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que cada R² es independientemente halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₇ y n es 0, 1 ó 2. En una realización adicional n es 1, 2, 3, 4 ó 5, R² es halo en la posición meta y los demás grupos R² opcionales son independientemente halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo o haloalquilo. Aún en una realización adicional, la invención proporciona compuestos según una cualquiera de fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA, VI y VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que n es 1 o 2, R² es meta-cloro o meta-fluoro y el demás grupo R² opcional es halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo o haloalquilo.

30 Aún en otra realización la invención proporciona compuestos según una cualquiera de fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, I, IVA, V, VA, VI y VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que X y X¹ son independientemente OH o -O-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo -O-etilo, -O-metilo o -O-n-butilo). En un aspecto particular de esta realización X y X¹ son OH. En otro aspecto de esta realización, X y X¹ son independientemente -O-alquilo C₁₋₇ en el que alquilo está sustituido con arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, o C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂. Los ejemplos representativos de X o X¹ son -OCH₂-C(O)N(CH₃)₂, -O-CH₂-CH₂-morfolina, -O-CH₂-dioxolono o -O-bencilo. Aún en otro aspecto de esta realización, X y X¹ son -O-arilo C₆₋₁₀. Un ejemplo representativo de -O-arilo C₆₋₁₀ es -O-(2,3-dihidro-1 H-indeno).

35

En otra realización los grupos X, X¹, B¹, A¹, R² y R¹ son aquellos definidos por los grupos X, X¹, A¹, B¹, R² y R¹ en la sección de ejemplos a continuación.

En otra realización los compuestos individuales según la invención son aquellos listados en la sección de ejemplos a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Definición

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

10 Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificada o no ramificada (o cadena lineal o lineal), completamente saturada que comprende 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo comprende 1 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. 0 Ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tertbutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo. El término "alquilo C1-7" se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono. Además, el término 15 alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos". El término "alqueno" se refiere a un radical alquilo divalente, en donde alquilo es como se define previamente.

El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene al menos 5 un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno C2-7" se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno 20 son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo. El término "alqueno" se refiere a un radical alqueno divalente, en donde alqueno es como se define previamente.

Como se utiliza en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en este documento, que está sustituido por uno o más grupos halo como se define en este documento. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo 25 puede tener uno yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y 30 dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos halo. El término "halo-alquilo C₁₋₇" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono y que está sustituido por uno o más grupos halo.

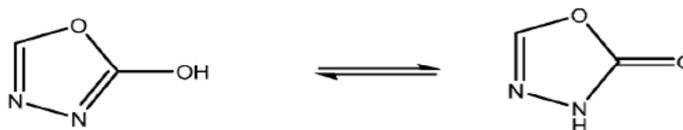
Como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere a grupos alquilo-O-, en donde alquilo se define anteriormente en este documento. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, 35 etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, tert-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente de aproximadamente 1- 4 átomos de carbono. Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado, pero no aromático, de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8, o 3-7 átomos de carbono. Para sistema de cicloalquilo bicíclico, y tricíclico, todos los anillos son 40 no aromáticos. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2,1.1]hexilo, biciclo[2,2.1]heptilo, biciclo[2,2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término "cicloalquilo C3-7" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo 45 sustituido con cicloalquilo.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en el que el anillo aromático está condensado a un anillo cicloalquilo, donde el radical de unión está en el anillo aromático o en el anillo cicloalquilo condensado. Ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El término "arilo C6-10" se refiere a un grupo hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la 50 porción del anillo. El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o fenil-CH₂CH₂-. El término también incluye resto arilalquilo sustituido. El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene de 5-10 miembros en el anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de O, N o S, en donde S y N pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación. Para el sistema heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (esto es, todos los anillos son aromáticos). 55

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

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

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



Como se utiliza en este documento, el término "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo (parcialmente insaturado) opcionalmente sustituido, saturado o insaturado no aromático que es un monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación. Para el sistema de anillo heterocíclico bicíclico y tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo no total o parcialmente insaturado. Por lo tanto los sistemas de anillos heterocíclico bicíclico y tricíclico incluyen sistemas de anillos heterocíclico en donde uno de los anillos condensados es aromático pero el otro(s) es(son) no aromático(s). En una realización, unidad estructural heterocíclico representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5-7 átomos en el anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterocíclico puede incluir anillos condensados o en puente, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditanilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatianilo, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepínilo, oxapínilo, oxaazepanilo, oxatianilo, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo, y diazepanilo.

El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo, como se describen anteriormente, en los que el grupo alquilo está sustituido con uno o más hidroxilo. El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro y yodo. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en donde todos los hidrógenos están sustituidos por átomos de halógeno.

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

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

Como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en este

documento, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de los compuestos.

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

Cualquier átomo de carbono asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del(los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo (R)-, (S)- o (R, S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos % de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 5 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis (Z)- o trans (E)-.

De acuerdo con lo anterior, como se usa en este documento un compuesto de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por 10 ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

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

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

45 Como se utiliza en este documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otra manera indeseable. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenato, 50 clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir del cual sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinámico ácido, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sodio,

potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; Son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primaria, secundaria, y aminas terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de origen natural sustituidas, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo por lo general en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Listas de sales apropiadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Cualquier fórmula dada en este documento también tiene la intención de representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas en este documento está destinado a representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, 1H, 2H o D, 360 H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas en este documento tiene la intención de representar todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo 11C, 13C, 14C); 3 cualquier nitrógeno representado por "N" se pretende que abarque todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, 14N, 15N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, 125I. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en este documento, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como 3H, 13C, y 14C están presentes. En una realización, los átomos en las 5 fórmulas en este documento se producen en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno puede ser enriquecido en 2H; y/o uno o más átomos de carbono puede ser enriquecido en 11C, 13C o 14C; y/o uno o más nitrógenos puede estar enriquecido en 14N. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con 14C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo 2H o 3H), las técnicas de detección o de 10 formación de imágenes, tal como tomografía por emisión de positrones (PET), o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto 18F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos revelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ²H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o menores requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

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

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, esto es, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales apropiados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de

compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIA por procedimientos de formación de cocrystalinas conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calefacción, cosublimación, cofusión, o poner en contacto los compuestos en solución de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIA con el formador de cocrystalales bajo condiciones de cristalización y aislar los cocrystalales formados de este modo. Los formadores de cocrystalales apropiados incluyen los descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocrystalales que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA.

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

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejora de un síntoma, el alivio de una condición, ralentizar o retrasar la progresión de una enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir a prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 o (ii) asociado con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (iii) se caracteriza por la actividad anormal de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (2) reducir o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (3) reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir al menos parcialmente o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en este documento, el término "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser discernibles por el paciente. En incluso otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En incluso otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en este documento, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se han de interpretar para cubrir tanto el singular como plural a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

El término "hipertensión" se refiere a una condición donde la presión de la sangre dentro de los vasos sanguíneos es mayor de lo normal a medida que circula a través del cuerpo. Cuando la presión sistólica supera los 150 mm de Hg o la presión diastólica supera los 90 mm de Hg, durante un período sostenido de tiempo, se hace daño al cuerpo. Por ejemplo, la presión sistólica excesiva puede romper los vasos sanguíneos en cualquier lugar, y cuando se produce en el cerebro, se produce un accidente cerebrovascular. La hipertensión también puede causar engrosamiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos lo que finalmente puede conducir a aterosclerosis.

El término "diabetes tipo 2", incluyendo la diabetes de tipo 2 asociada con hipertensión se refiere a una enfermedad en la que el páncreas no secreta suficiente insulina debido a un deterioro de la función de las células beta pancreáticas y/o en la que hay insensibilidad a insulina producida (resistencia a la insulina). Normalmente, la glucosa en plasma en ayunas es de menos de 126 mg/dL, mientras que pre-diabetes es, por ejemplo, una condición que se

caracteriza por una de las condiciones siguientes: alteración de la glucosa en ayunas (110-125 mg/dL) y la intolerancia a la glucosa (niveles de glucosa en ayunas inferiores a 126 mg/dL y nivel de glucosa postprandial entre 140 mg/dL y 199 mg/dL). La diabetes mellitus Tipo 2 puede estar asociada con o sin hipertensión. La diabetes mellitus se produce con frecuencia, por ejemplo, en afroamericanos, latinos/hispanos americano, nativo americano, nativo americano, asiático-americano y isleño del Pacífico. Los marcadores de la resistencia a la insulina incluyen HbA1C, HOMA-IR, medición de fragmentos de colágeno, TGF- β en orina, PAI-1 y prorenina.

Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en este documento está destinado únicamente para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada en caso contrario.

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

Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención pueden también formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitterionicas.

La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierte in vivo en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas E10726924 ES 2 582 395 T3 13-07-2016 implicadas en la elaboración y el uso de profármacos son bien conocidos por los expertos en el arte. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente que 5 contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener aceptablemente baja toxicidad. Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o la administración localizada a un sitio(s) de acción. De manera deseable para dicho profármaco portador, el enlace entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte se destina a mejorar la absorción, por lo general la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilia, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y las reacciones adversas, y/o mejora en la formulación de fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, la supresión de una propiedad organoléptica o físico-químico no deseada). Por ejemplo, la lipofilia se puede incrementar mediante la ésterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipófila), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una unidad estructural lipófila, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

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

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

Aspectos de síntesis general

Aspectos de síntesis general Los compuestos de la invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y mediante el uso de técnicas reconocidas en la técnica. Todos los compuestos descritos en este documento se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los esquemas 1-4.

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

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

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

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

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

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

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

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

55 Los solventes de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o

5 tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos lineales o ramificados, cíclicos, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden usar en la elaboración, por ejemplo, por cromatografía o partición.

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

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

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

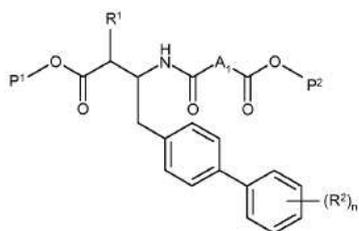
Los compuestos de la invención según una cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en las siguientes secciones.

Abreviaturas

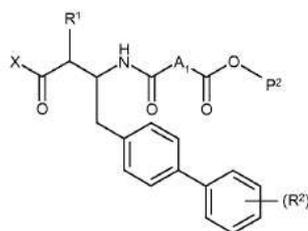
ATP: adenosina 5'-trifosfato	AS: Aldosterona sintasa
Alloc: aliloxicarbonilo	BOC: terc-butilcarboxilo
BOP: benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato	BINAP: 2,2'-bis(difenilo phosphino)-1,1'-binaftilo racémico
a: ancho	sa: singlete ancho
Ac: Acetilo	Atm: atmosfera
Ac: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Cbz: benciloxicarbonilo
Bu, i-bu and t-Bu: butyl, isobutilo y t-butilo	Pr e i-Pr: propilo e isopropilo
CDI: 1, 1'-carbonildiimidazol	COD: 1,5-ciclooctadieno
DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno	DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo	DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre
d: doblete dd: doblete de dobletes	DCM: diclorometano
DIEA: dietilisopropilamina	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: N,N-dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina	DMAP: N,N-dimetilaminopiridina
Dppb: 1,2-bis(difenilfosfino)butano	Dppe: 1,2-bis(difenilfosfino)etano
DAD: detector de red de diodos	DTT: ditiotreitól
DPPA: difenilfosforilazida	EDCI, EDIC: Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA: ácido etilendiaminatetraacético	ESI: ionización por electropulverización
Et y EtOAc: etilo and acetato de etilo	EDC: Clorhidrato de N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato	HOBT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución	LC y LCEM: cromatografía de líquidos y cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
H: Hora(s)	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
IR: infrarrojo	LDA: diisopropilamida de litio
KHMDS: bis(trimetilsilil)amida potásica	LHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio
LTA: tetraacetato de plomo	NHMDS: bis(trimetilsilil)amida sódica
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol

EM: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: relación masa-carga
Ms: mesilo	Me: metilo
M y mM: Molar y milimolar	Mg: miligramo
n.d.: no determinado	RMN: resonancia magnética nuclear
ppm: partes por millón	Pr e iPr: propilo e isopropilo
Ph: Fenilo	Pd/C: Paladio sobre carbono
PyBOP: Tripirrolidinofosfoniohexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi	TA: temperatura ambiente
PIDA: yodobenceno-bis(trifluoroacetato)	PIFA: diacetato de yodobenceno
PS: polímero soportado	RP: fase inversa
s: singlete y t: triplete	Ts tosilo
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano
Tf: triflato	tBu: terc-butilo
TLC: cromatografía de capa fina	Tris·HCl: Clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano
μl, ml y l: microlitro, mililitro y litro	TMS: Trimetilsililo
WSC: carbodiimida soluble en agua (N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	UV: ultravioleta

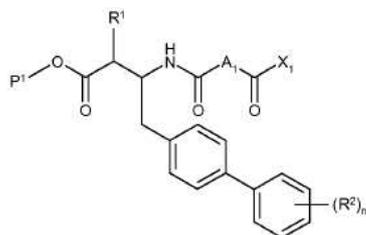
Los compuestos de la invención de fórmula II pueden prepararse mediante hidrólisis de productos intermedios A a C en la que X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen la definición de fórmula I o I', supra; y P¹ y P² son grupos protectores apropiados seleccionados de, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.



Producto intermedio A



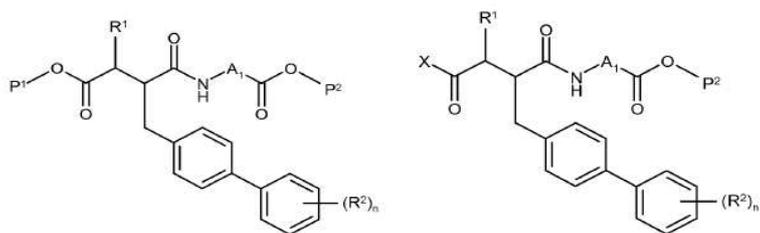
Producto intermedio B



Producto intermedio C

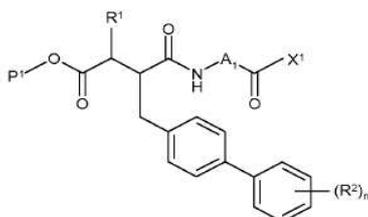
5

Los compuestos de la invención de fórmula III pueden prepararse mediante hidrólisis del producto intermedio D, E o F en la que X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen la definición de fórmula I o I', supra; y P¹ y P² pueden ser grupos protectores apropiados seleccionados de, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.



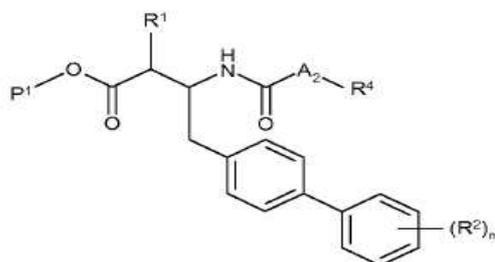
Producto intermedio D

Producto intermedio E



Producto intermedio F

Los compuestos de referencia de la invención pueden prepararse mediante hidrólisis del producto intermedio G en los que A2, R¹, R², R⁴ y n tienen la definición de fórmula I o I', supra; y P¹ puede ser un grupo protector apropiado seleccionado de, pero no se limita a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.

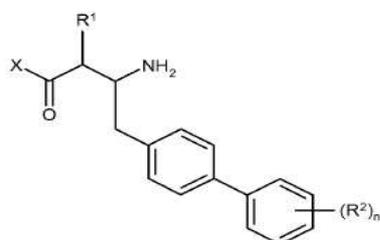


Producto intermedio G

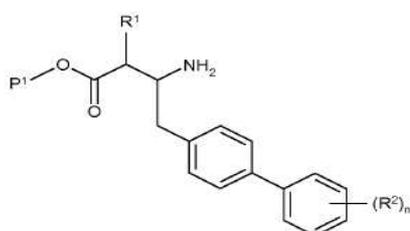
5

Los métodos convencionales pueden aplicarse para la hidrólisis de los productos intermedios A a G usando una base seleccionada de, pero no se limita a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no se limita a, TFA o HCl. Cuando P³ o P² es bencilo o metoxibencilo, el método de desprotección preferible es hidrogenación en presencia de un catalizador tal como, pero no se limita a, paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

- 10 El producto intermedio A, B, C o G puede prepararse usando el siguiente proceso que comprende: condensar un producto intermedio H o I en el que X, P¹, R¹, R² y n son tal como se describió anteriormente:

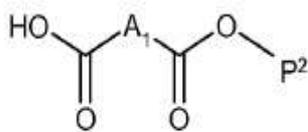
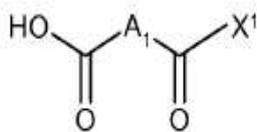
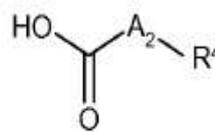


Producto intermedio H



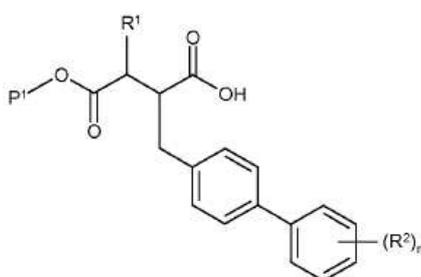
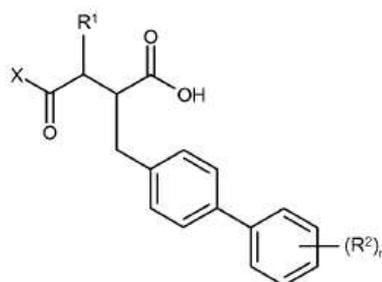
Producto intermedio I

con un producto intermedio J, K o I en el que X¹, A¹, A2, R⁴ y P² se describen anteriormente.

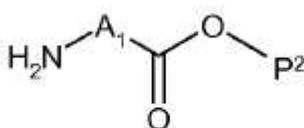
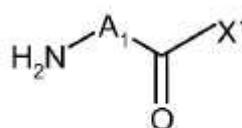
**Producto intermedio J****Producto intermedio K****Producto intermedio L**

Los métodos de condensación conocidos pueden aplicarse incluyendo, pero no se limitan a, conversión del producto intermedio J, K o L en su correspondiente haluro de ácido, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión de producto intermedio J, K o L en anhídridos mezclados usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por reacción del haluro de ácido o anhídrido mixto con el producto intermedio H o I en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, o N-metilmorfolina) o derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, o 4-pirrolidinopiridina). Alternativamente, el producto intermedio J, K, o L puede acoplarse con H o I usando reactivos de acoplamiento tales como DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol.

El producto intermedio D, E o F puede prepararse usando el siguiente proceso que comprende: condensar un producto intermedio M en el que X, P¹, R¹, R² y n son tal como se definieron anteriormente;

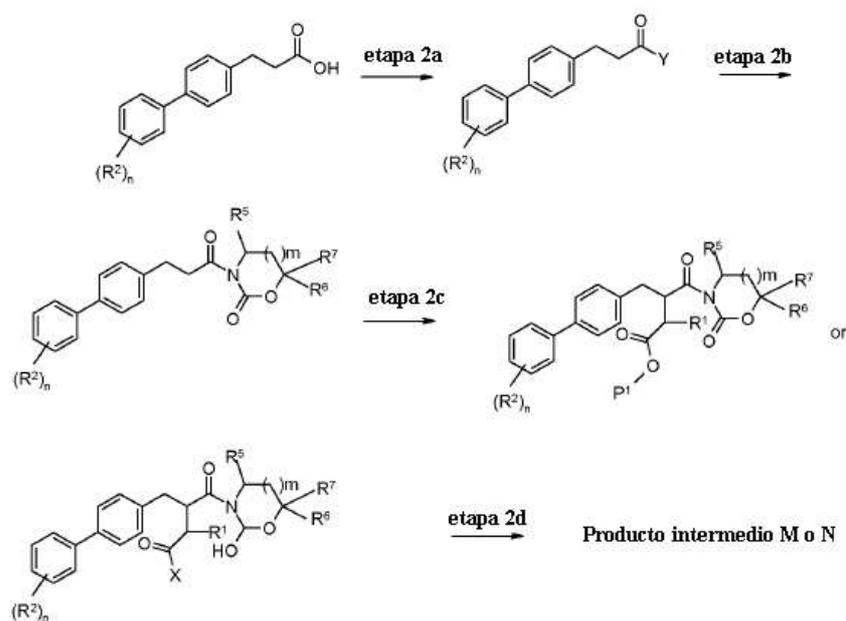
**Producto intermedio M****Producto intermedio N**

con un producto intermedio Q o S en el que X¹, A¹ y P² tienen el significado tal como se definieron anteriormente.

**Producto intermedio Q****Producto intermedio S**

Los métodos de condensación pueden aplicarse incluyendo, pero no se limitan a, conversión del producto intermedio M o N en haluro de ácido, usando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o conversión de producto intermedio M o N en anhídrido mixto usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por reacción del cloruro de ácido o anhídrido mixto con el producto intermedio Q o S en presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, o N-metilmorfolina) o derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, o 4-pirrolidinopiridina); Alternativamente, el producto intermedio M o N puede acoplarse con el producto intermedio Q o S usando un reactivo tal como DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol.

El producto intermedio M o N puede prepararse según los siguientes procedimientos generales descritos en el esquema 2:

**Esquema 2**

en el que R^1 , R^2 , X y n son tal como se definieron anteriormente y en el que $m = 0$ ó 1 ; P^1 es un grupo protector seleccionado de, pero no se limita a, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, metoximetilo, terc-butildimetilsilo, tetrahydrofurano, bencilo, alilo o fenilo; R^5 es por ejemplo hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, bencilo o fenilo; R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, bencilo o fenilo. Y se selecciona de, pero no se limita a, cloro, bromo, yodo, benzotriazoloxilo, piridinio, N,N-dimetilaminopiridinio, pentafluorofenoxilo, fenoxilo, 4-clorofenoxilo, $-\text{OCO}_2\text{Me}$, $-\text{OCO}_2\text{Et}$, terc-butoxicarbonilo o $-\text{OCC}(\text{O})\text{O}$ -isobutilo.

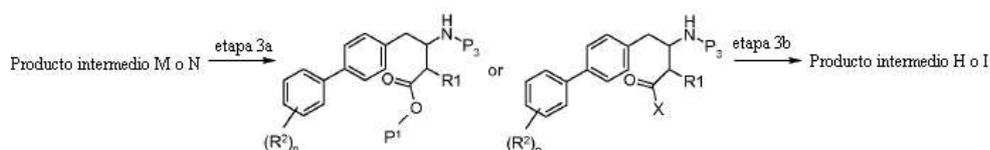
En la etapa (2a), los métodos convencionales pueden aplicarse para preparar el correspondiente haluro del ácido, tal como el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo; o pueden aplicarse métodos convencionales para preparar el anhídrido mixto o el catión acilpiridinio, tal como el uso de cloruro de pivaloilo con una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, DIPEA, N-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo con una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, DIPEA, N-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina), o $\text{ClC}(\text{O})\text{O}$ -i-Bu con una amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, N-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina); o pueden aplicarse métodos convencionales para preparar el éster activado, tal como el uso de 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo DCC, EDCI) o BOP.

En la etapa (2b), pueden emplearse métodos convencionales para preparar las N-aciloxazolidinonas ($m = 0$). Los ejemplos ilustrativos de esta química se resumen en Aldrichchimica Acta 1997, vol. 30, pág. 3 - 12 y las referencias en el mismo; o pueden emplearse métodos convencionales para preparar la N-aciloxazinanona ($m = 1$). Un ejemplo ilustrativo de esta química se resume en Organic and Biomolecular Chemistry 2006, vol. 4, n.º 14, pág. 2753 - 2768.

En la etapa (2c), pueden emplearse métodos convencionales para alquilación. Un ejemplo ilustrativo se resume en Chemical Reviews 1996, 96(2), 835 - 876 y las referencias en el mismo.

En la etapa (2d), pueden emplearse métodos convencionales para la escisión de N-aciloxazolidinona o N-aciloxazinanona. Los ejemplos ilustrativos de esta química se resumen en Aldrichchimica Acta 1997, vol. 30, pág. 3 - 12 y las referencias en el mismo.

El producto intermedio H o I puede prepararse según los siguientes procedimientos generales descritos en los esquemas 3 y 4:



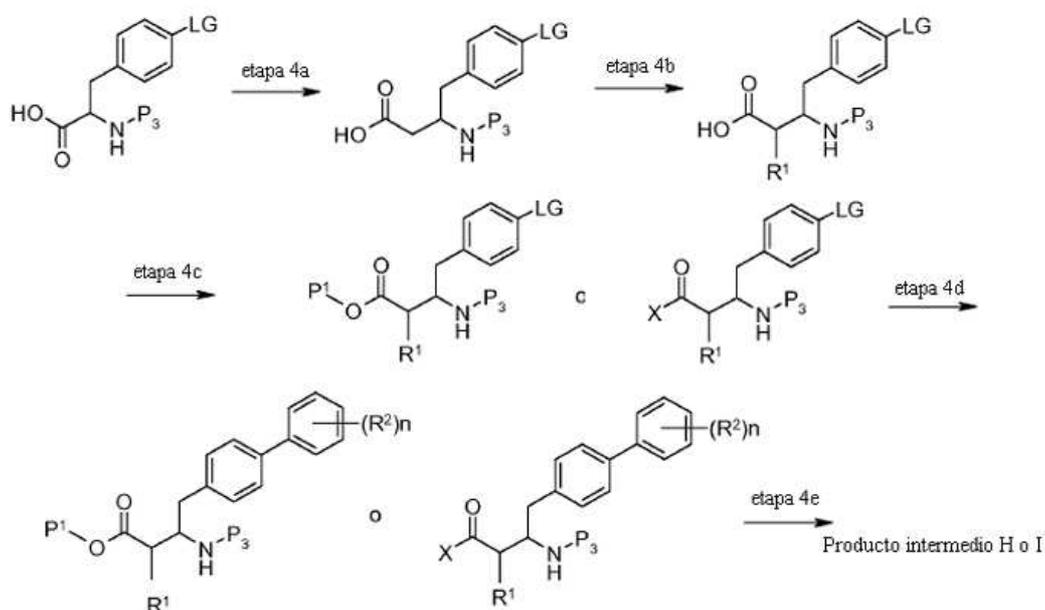
Esquema 3

en el que R^1 , R^2 , X y n son tal como se definieron anteriormente y en el que P^3 es un grupo protector seleccionado de, pero no se limita a, terc-butilo, bencilo, trifenilfosfínilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo o trifluoroacetilo.

- 5 En la etapa (3a), pueden emplearse los métodos convencionales para la introducción de la parte amina, tal como el uso: o bien tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso a través de la correspondiente formación de acilazida usando cloruro de tionilo (o ClCO_2R^8), NaN_3 (o TMSN_3) y R^9OH (en los que R^8 y R^9 son hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, alilo, bencilo o 4-metoxibencilo); o bien tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso a través de la correspondiente formación de acilazida con DPPA y R^9OH (en el que R^9 se define como anteriormente);
- 10 o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida seguido por tratamiento con NH_3 equivalente y o bien tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso con LTA o bien reactivos de yodo hipervalente (por ejemplo PIDA, PIFA, $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$, PhIO) y R^9OH (en el que R^9 se define como anteriormente); o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida y o bien tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso con Br_2 y MOH (en el que M se define en el presente documento por ejemplo Na, K, Ba o Ca);
- 15 o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida y el tratamiento con MOZ o NaBrO_2 (en el que Z se define en el presente documento por ejemplo Cl o A); o métodos convencionales para la conversión en la correspondiente carboxamida y el tratamiento con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y R^9OH (en el que R^9 se define como anteriormente); o métodos convencionales para la conversión en el correspondiente ácido hidroxámico seguido por el tratamiento con H_2NOH o H_2NOTMS y el tratamiento con Ac_2O , Boc_2O , R^{10}COCl , $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{R}^{10}\text{PO}_2\text{Cl}$ (en el que R^{10} se define en el presente documento por ejemplo Me, Et, tBu o fenilo), cloruro de tionilo, EDCl, DCC, o 1-cloro-2,4-dinitrobenzono en presencia o ausencia de una base (por ejemplo piridina, Na_2CO_3 ac., trietilamina, DIPEA) y el tratamiento con R_9OH en presencia de una base (por ejemplo DBU, ZOH, DIPEA) (en el que R^9 y Z se definen como anteriormente).

- 25 En la etapa (3b), pueden aplicarse métodos convencionales para retirar los grupos protectores P^3 , tal como hidrólisis básica usando NaOH , KOH , o LiOH , hidrólisis ácida usando TFA o HCl , o hidrogenación usando paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

El esquema 4 describe una síntesis alternativa del producto intermedio H o I:



Esquema 4

- 5 en el que LG es un grupo saliente seleccionado de, pero no se limita a, Cl, A, I, OMs, OTs o OTf. En la etapa (4a), pueden emplearse métodos convencionales para la homologación Arndt-Eistert. Un ejemplo ilustrativo de esta química se resume en "Enantioselective synthesis de β -amino acids, 2ª Edición", John Wiley y Sons, Inc., NJ (2005), de manera o bien directa o bien análoga. En la etapa (4b), pueden emplearse métodos convencionales para la alquilación, tal como el uso de R^1LG en presencia de una base tal como LDA, NHMDS, LHMDS o KHMDS.
- En la etapa (4c), pueden emplearse métodos convencionales para proteger el ácido carboxílico, tal como el uso de TMSCHN₂ (para éster metílico), p1LG/base (por ejemplo K₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃ o K₃PO₄), cloruro de tionilo (o cloruro de oxalilo)/R⁹OH, DCC(o EDCI)/ DMAP/R⁹OH, BOP/R⁹OK (o R⁹ONa), (R⁹O)₂CHNMe₂, CDI/DBU/ R⁹OH en los que R⁹ tiene el mismo significado como definido anteriormente, o isobutileno/H₂SO₄ (para éster terc-butílico).
- 10 En la etapa (4d), pueden aplicarse métodos convencionales para la reacción de acoplamiento Suzuki, tal como el uso de una especie de paladio (o níquel) [por ejemplo Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂/a fosfina (por ejemplo PPh₃, dppf, PCy₃, P(tBu)₃, XPhos), Pd/C, Pd₂(dba)₃/ a fosfina (por ejemplo PPh₃, dppf, PCy₃, P(tBu)₃, XPhos), Ni(COD)₂/a fosfina (o dppe, dppb, PCy₃), Ni(dppf)Cl₂], una base (por ejemplo KF, CsF, K₃PO₄, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, NaO-t-Bu, KO-t-Bu), y (R²)_n-PhB(OH)₂ [o (R²)_n-PhBF₃K].
- 15 En la etapa (4e), pueden aplicarse métodos convencionales para retirar los grupos protectores P³, tal como hidrólisis básica usando NaOH, KOH, o LiOH, hidrólisis ácida usando TFA o HCl, o hidrogenación usando paladio sobre carbono bajo hidrógeno.
- Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio H o I siguiendo las rutas sintéticas resumidas en Tetrahedron Letters, 2008, Vol. 49, n.º 33, pág. 4977-4980 de manera o bien directa o bien análoga y convirtiendo el ácido borónico obtenido en un bifenilo sustituido mediante métodos resumidos en Organic Letters, 2002, vol. 4, n.º 22, pág. 3803 - 3805.
- Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio H o I siguiendo las rutas sintéticas resumidas en Tetrahedron: Asymmetry, 2006, vol. 17, n.º 2, pág. 205-209 de manera o bien directa o bien análoga.
- 25 Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio H o I mediante métodos de la reacción de Mannich. Los ejemplos ilustrativos de esta química se resumen en "Enantioselective synthesis de β -amino acids, 2ª Edición", John Wiley y Sons, Inc., NJ (2005), de manera o bien directa o bien análoga.
- Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio H o I mediante adición de enolato. Los ejemplos ilustrativos de esta química se resumen en "Enantioselective synthesis de β -amino acids, 2ª Edición", John Wiley y Sons, Inc., NJ (2005), de manera o bien directa o bien análoga.
- 30 Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio H o I mediante métodos de reacción de aza-Michael. Los ejemplos ilustrativos de esta química se resumen en "Enantioselective synthesis de β -amino acids, 2ª Edición", John Wiley y Sons, Inc., NJ (2005), de manera o bien directa o bien análoga.
- Alternativamente, puede prepararse el producto intermedio H o I siguiendo la ruta sintética resumida en Synlett, 2006, n.º 4, pág. 539-542, de manera o bien directa o bien análoga.
- 35 La síntesis de los productos intermedios J, K y I también se describe en la solicitud de patente US 61/324938 que se presentó el 16 de abril, 2010e.
- La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en los que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en las que se forman los materiales de partida in situ en las condiciones de reacción, o en el que los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.
- 40 Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros 5 de acuerdo con métodos generalmente conocidos per se.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores,
- 50

así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y soluciones reguladoras, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

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

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

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

- Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1 - 50%, del ingrediente activo.
- 35

- 40 Las composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una velocidad que controla la barrera para entregar el compuesto de la piel 5 del huésped a una
- 45 velocidad controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

- Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración por 10 aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica serán especialmente apropiados para la aplicación dérmica. Ellos son así particularmente apropiados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, formulaciones bien conocidas en la técnica. Este tipo puede contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.
- 50

5 Como se utiliza en este documento una aplicación tópica también puede corresponder a una inhalación o a una aplicación intranasal. Ellos se suministran convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

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

10 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envase blíster y paquetes de tiras.

15 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan en este documento como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, soluciones reguladoras de pH, o soluciones reguladoras de sal, etc.

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA 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, según lo establecido en las siguientes secciones y por lo tanto están indicados para la terapia.

25 Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, edema cíclico, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos de la reproducción (infertilidad especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tal como depresión y condición psicótica tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y úlceras por presión), shock séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

40 Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, hipertensión adecuadamente, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo del riñón (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo-2, y complicaciones de la diabetes y trastornos más adecuadamente cardiovasculares, tal como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema e insuficiencia cardíaca congestiva.

50 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA, VI y VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, renal insuficiencia, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo-2, y complicaciones de la diabetes y los trastornos más adecuadamente cardiovasculares, tal como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema e insuficiencia cardíaca congestiva.

5 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en la unidad de dosificación de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de los mismos que está siendo tratado. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

15 Las propiedades farmacéuticas citadas anteriormente son demostrables en ensayos in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos o órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre aproximadamente 10⁻³ molar y 10⁻⁹ concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1- 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1 - 100 mg/kg.

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

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

25 Endopeptidasa recombinante neutra humana (expresada en células de insecto y se purificó utilizando métodos estándar, concentración final 7 pM) se pre-incubaron con compuestos de ensayo a diversas concentraciones, durante 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de fosfato de sodio 10 mM a pH 7,4, que contiene NaCl 150 mM y 0,05% (p/v) CHAPS. La reacción enzimática se inició mediante la adición de un sustrato de péptido sintético Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH a una concentración final de 0,7 μM. La hidrólisis del sustrato conduce a un incremento de la vida media de fluorescencia (FLT) de PT14 medida por los medios de un lector de FLT como se describe por Doering et al. (2009). Se determinó el efecto del compuesto sobre la actividad enzimática después de 1 hora (t = 60 min) de incubación a temperatura ambiente. Los valores de IC₅₀, que corresponden a la concentración de inhibidor que muestra 50% de reducción de los valores medidos FLT en ausencia de inhibidor, se calculan a partir del registro de porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor utilizando un software de análisis de regresión no lineal.

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

Tabla 1 Actividad inhibidora de los compuestos

Ejemplo n.º	NEP humana IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 3-1	67

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

45 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIA y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de las fórmulas I', y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica o el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

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

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

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

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los mismos médicos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

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

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente tiene previamente 10 (por ejemplo, dentro de las 24 horas) ha sido tratado con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

(por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

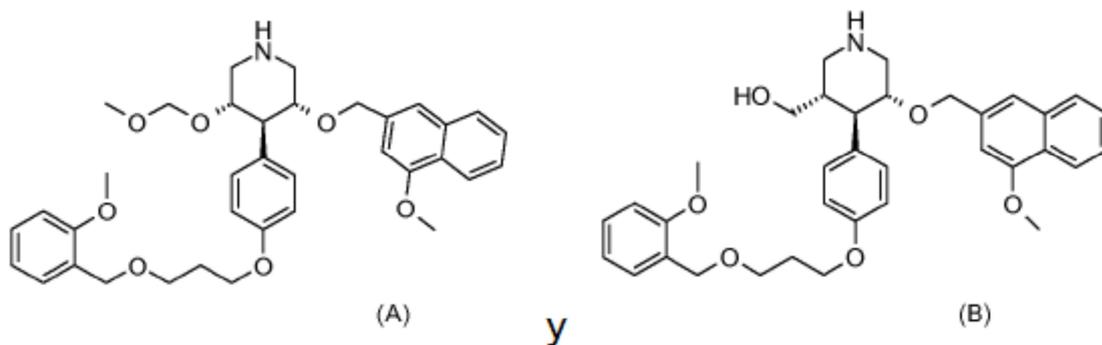
40 El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamado inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutarilcoenzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden ser utilizados para disminuir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina,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

45 El término "inhibidor de la ACE" (también llamado inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I en angiotensina II. Tales compuestos se pueden usar para la regulación de la presión arterial y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o, sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

55 El término "inhibidor de la renina" incluye ditekiren (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); telakiren (nombre químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L10 cisteína amida); Aliskiren (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-

metoxi-3-(3-metoxipropoxi) fenil]metil)-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zankiren (nombre químico: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil)sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida), o, sales clorhidrato de los mismos, o, SPP630, SPP635 y SPP800 como el desarrollado por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de fórmula (A) y (B):



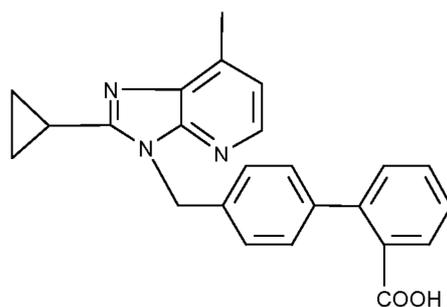
5

o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

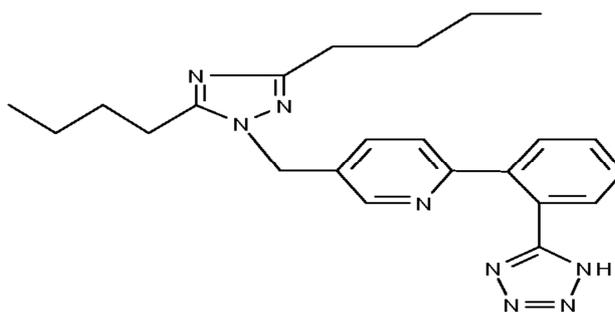
El término "aliskiren", si no se define específicamente, se debe entender tanto como la base libre y como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente una sal hemi-fumarato del mismo.

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

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

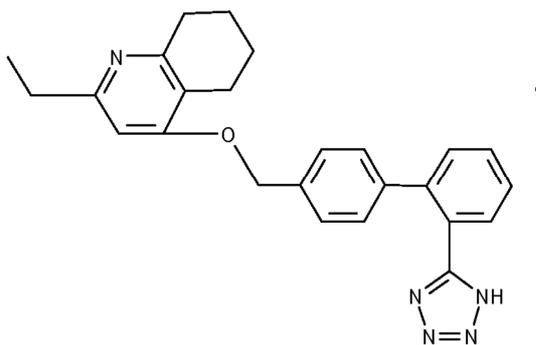


el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente formula



20

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



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

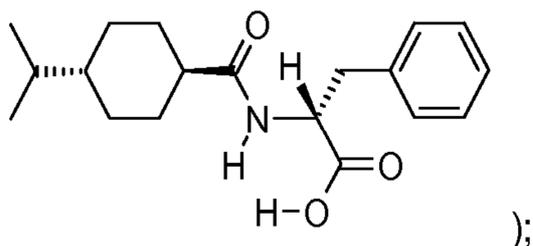
Antagonista del receptor AT₁ preferido son aquellos agentes que han sido comercializados, el más 5 preferido es el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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



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

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

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

describe, por ejemplo, por W.E. Schmidt et al. en *Diabetologia*, 28, 10 1985, 704-707 y en US 5,705,483.

El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1 (7-36)NH₂ que se revelan en particular en US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al in *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), en el que compuesto de la funcionalidad amida carboxi-terminal de Arg36 se desplaza con Gly en la posición 37^a de la molécula GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos de los mismos que incluyen GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS^{18,15}-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da también especial preferencia al análogo agonista GLP extendina-4, descrito por Greig et al. en *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

También se incluyen en la definición de "agente antidiabético" los potenciadores de la sensibilidad de insulina que restauran la alteración de la función del receptor de insulina para reducir la resistencia a la insulina y por lo tanto mejorar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen derivados de tiazolidindiona hipoglucemiantes (por ejemplo, glitazona, (S)- ((3,4-dihidro-2-(fenil-metil) 2H-1-benzopiran-6-il) metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilo)-1-oxopropil)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{{[4-(1-metilciclohexil)metoxi]-fenil]metil}tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{[4-(2-(1-indolil) etoxi)fenil]metil} tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilo) etoxi]} bencil}tiazolidin-2,4-diona (BM-13,1246), 5-(2-naftilsulfonyl)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis {{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil) metil] fenil}metano (YM268), 5-{{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona(AD-5075), 5-{{4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil}-tiazolidina-2,4-diona(DN-108)5-{{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}- tiazolidina-2,4-diona, 5-{{3-(4-cloro-fenil)}-2-propinil}-5-fenilsulfonyl}tiazolidina-2,4-diona, 5-{{3-(4-clorofenil)}-2-propinil}-5-(4-fluorofenil-sulfonyl}tiazolidina-2,4-diona, 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-{{6-(2-fluorobenciloxi) naftalen-2-ilmetil}-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil) benzamida (KRP297)).

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

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

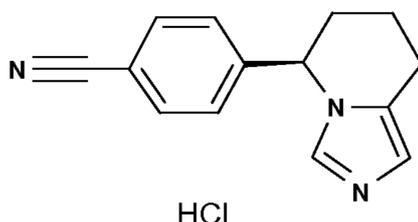
Un inhibidor de la sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se entiende que es un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintasa (CYP11 B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza la última etapa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

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

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

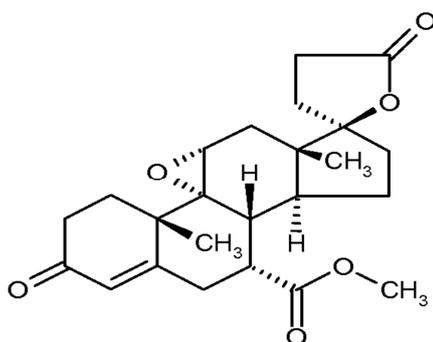
La clase de los inhibidores de la aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de aromatasa no esteroideos anastrozol, fadrozol (incluyendo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

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



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

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



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

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

- El término inhibidores de aldosterona sintasa también incluyen los compuestos y análogos revelados en WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574. Además, inhibidores de la sintasa de aldosterona también incluyen los compuestos y análogos revelados en las Solicitudes de las Patentes de los Estados Unidos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las solicitudes PCT WO2006/005726, WO2006/128853, 8 WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 y en la Solicitud de la Patente Europea EP 1886695. Los inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos apropiados para su uso en la presente invención incluyen, sin limitación 8- (4-fluorofenil)- 5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazina; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il)-2-fluorobenzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il)-2-metoxibenzonitrilo; 5 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-8Himidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) benzonitrilo; 4- (5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazin-8-il) naftaleno-1- carbonitrilo; 8- [4- (1 H-tetrazol-5-il) fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1, 4] oxazina como desarrollado por 10 Speedel o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

15 Un inhibidor de PDE5 preferido es Sildenafil.

El segundo agente de interés particular incluyen antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, agentes antidiabéticos tales como inhibidores de DPPIV, e inhibidores de la aldosterona sintasa.

Ejemplificación de la invención

20 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, 10 solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención son comercialmente disponibles o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en el arte como se muestra en los siguientes ejemplos.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 5 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos de los ejemplos 1-1 a 59-1 tienen valores de IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 5 10,000 nM para NEP.

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

35 Condición de HPLC A:

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

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Fase móvil: A) HCOONH₄ acuoso 5 mM, B) MeOH / CH₃CN (1/1, v/v)

Gradiente: gradiente lineal desde A al 5% hasta B al 95% en 2 min

40 Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición de HPLC B:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 mm x 33mm x 3,0 mm at40°C

Velocidad de flujo: 2 ml / min

Fase móvil: A) HCOONH₄ acuoso 5 mM, B) MeOH / CH₃CN (1/1, v/v)

45 Gradiente: gradiente lineal desde A al 40% hasta B al 95% en 2 min

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición de HPLC C:

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

Velocidad de flujo: 2 ml / min

5 Fase móvil: A) (NH⁴⁺HCOO⁻ 5 mM)/agua, B) MeOH / CH₃CN (1/1, v/v)

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición de HPLC D:

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

10 Velocidad de flujo: 2 ml / min

Fase móvil: A) Ácido fórmico acuoso al 0,1%, B) MeOH / CH₃CN (1/1, v/v)

Gradiente: gradiente lineal desde B al hasta B al 95% en 2 min

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición de HPLC E:

15 Columna: Inertsil C8-3, 3 mm x 33 mm x 3,0 mm a 40°C

Velocidad de flujo: 2 ml/min

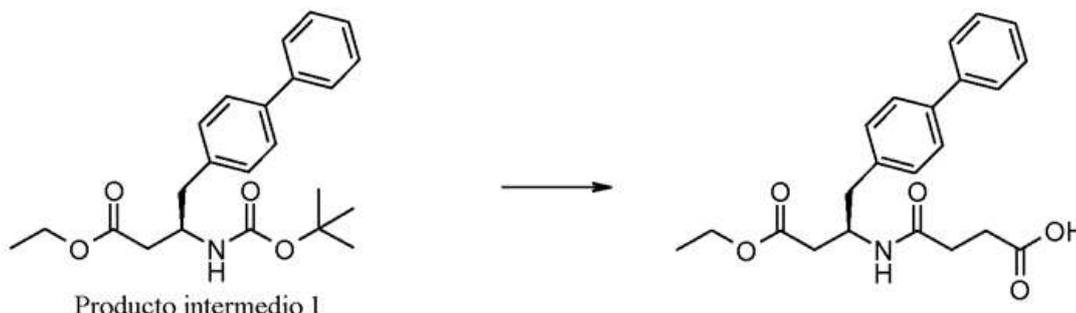
Fase móvil: A) metanol / acetonitrilo (1/1, v/v), B) HCOONH₄ acuoso 5 mM

Gradiente: gradiente lineal desde B al 40% hasta A al 95% en 2 min

Detección: UV a 214 nm

20 Se determinó la estereoquímica relativa utilizando dos RMN dimensional. Bajo las condiciones de reacción, sería inesperado que el estereocentro que lleva el grupo bisfenil-metilo se racemiza. Por lo tanto, se determinó la estereoquímica absoluta basada en la estereoquímica relativa y la estereoquímica absoluta del estereocentro que lleva el grupo 5 bisfenil-metilo.

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

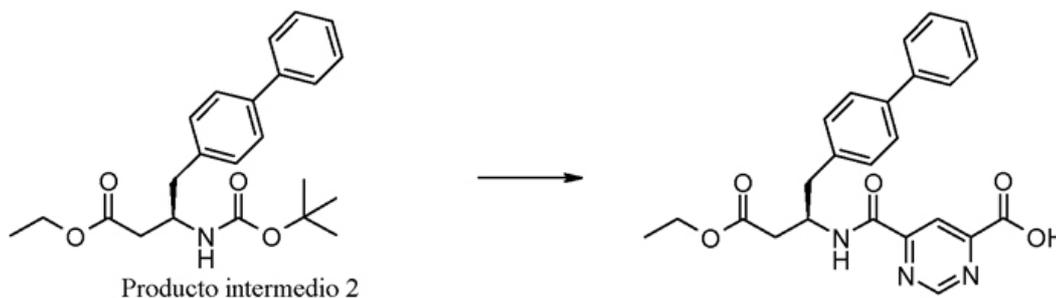


25 A (R)-etil-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato (230,1 mg, 0,600 mmol) se le añadió una disolución de HCl en 1,4-dioxano (3,00 ml, 12,00 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico. Se deja que una disolución de clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico, anhídrido succínico (72,1 mg, 0,720 mmol) y DIPEA (0,126 ml, 0,720 mmol) en diclorometano (4 ml) se agite durante

30

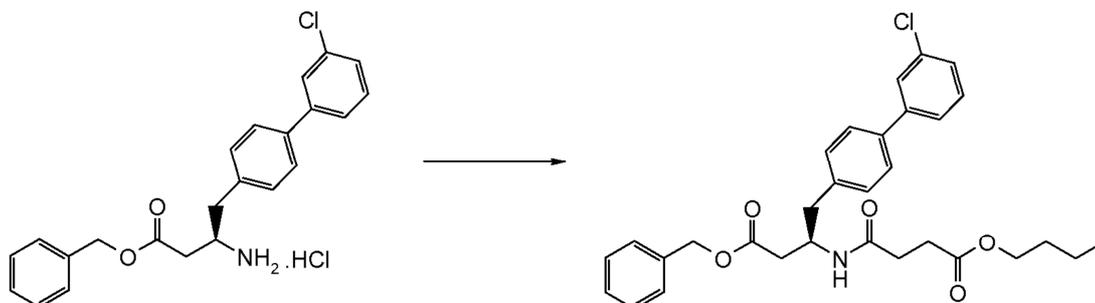
- 1 hora. Se extingue la reacción con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice modificado con CN (eluyente: heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) y mediante RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0,1%)/CH₃CN) proporcionando ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (148,2 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,64 minutos (condición A); EM (m+1) = 384,1; ¹H-RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 1,21 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,31 - 2,39 (m, 2 H) 2,40 - 2,56 (m, 4 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 4,08 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 4,33 - 4,48 (m, 1 H) 6,62 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 2H) 7,60 - 7,67 (m, 2 H) 10,02 (s a, 1 H).

Ejemplo 1-1: Síntesis de ácido (R)-6-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ylcarbamoil)pirimidina-4-carboxílico



- 10 A (R)-etil-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato (300 mg, 0,782 mmol) se le añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,92 ml, 15,65 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico.
- 15 A continuación, A una suspensión de ácido pirimidina-4,6-dicarboxílico (325 mg, 1,935 mmol), clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (250 mg, 0,774 mmol), clorhidrato de WSC (148 mg, 0,774 mmol) y HOAt (105 mg, 0,774 mmol) en DMF (4 ml) y H₂O (1 ml) se le añade DIPEA (0,135 ml, 0,774 mmol). Tras la agitación durante 14 horas, se extingue la reacción con H₂O, y se extraen los productos con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran a presión reducida.
- 20 Se purifica el residuo obtenido mediante RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0,1%)/CH₃CN), y entonces se liofiliza proporcionando ácido (R)-6-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoil)pirimidina-4-carboxílico (84,8 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,32 minutos (condición B); EM (m+1) = 434,1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3 H) 2,65 (A de ABX, Jab = 15,4 Hz, Jax = 5,8 Hz, 1 H) 2,73 (B de ABX, Jab = 15,4 Hz, Jbx = 7,9 Hz) 2,91 (A de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jax = 6,1 Hz, 1 H) 3,01 (B de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jbx = 8,2 Hz, 1 H) 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) 4,59 - 4,68 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 3 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 4 H) 8,32 (d, J = 1,35 Hz, 1 H) 9,19 (d, J = 9,1 Hz, 1 H) 9,50 (d, J = 1,35 Hz, 1 H) 14,11 (sa, 1 H).
- 25

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

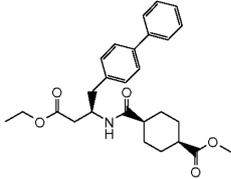
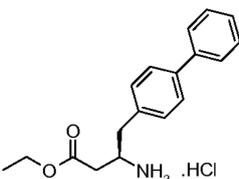
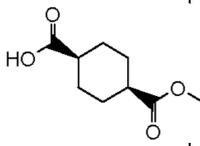
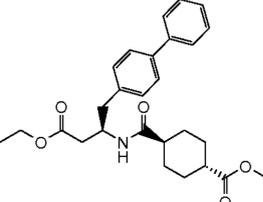
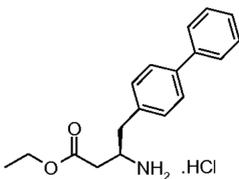
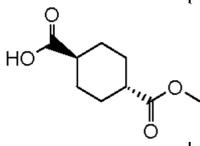
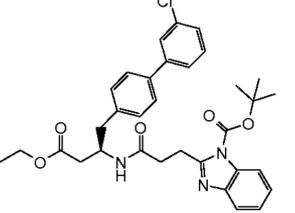
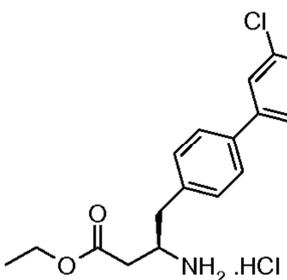
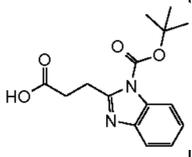


- 30 Se deja que una mezcla de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (150 mg, 0,360 mmol), ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico (107 mg, 0,540 mmol, pureza del 88%), EDCI (104 mg, 0,540 mmol), DIPEA (0,094 ml, 0,540 mmol) y HOAt (73,6 mg, 0,540 mmol) en DMF (2 ml) se agite a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluye la mezcla de reacción con agua, y entonces se recoge el sólido precipitado en un embudo, se lava con H₂O, y se seca a presión reducida proporcionando producto en bruto. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (178,9 mg); Tiempo de retención de HPLC =
- 35

1,47 minutos (condición B); EM (m+1) = 536,42; ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,90 - 0,94 (m, 3 H) 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,56 - 1,63 (m, 2 H) 2,39 - 2,42 (m, 2 H) 2,48 - 2,62 (m, 4 H) 2,84 (A de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jax = 8,1 Hz, 1 H) 2,97 (B de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jbx = 6,6 Hz, 1 H) 4,07 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 5,12 (A de AB, J = 12,1 Hz, 1 H) 5,18 (B de AB, J = 12,1 Hz, 1 H) 6,27 (a d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 7 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,54 - 7,55 (m, 1 H).

5

Se preparan los siguientes compuestos usando el procedimiento similar tal como se describe en el ejemplo de referencia B:

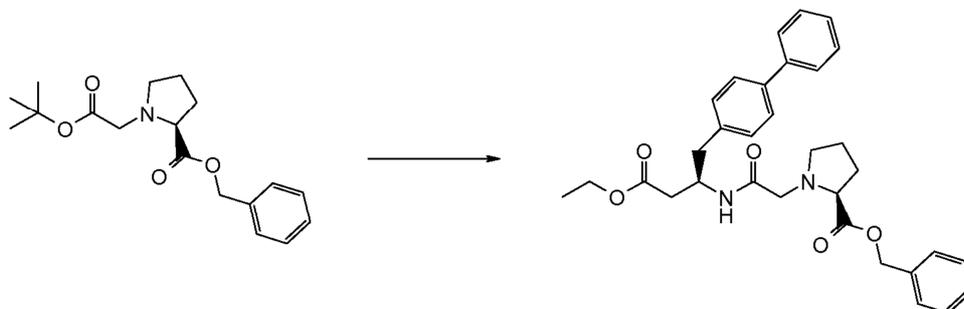
N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 1-2	 4-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxilato de (1S,4s)-metilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, RT	1,42 min. (B)	452,2
Ejemplo 1-3	 (4-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxilato de 1 R,4r)-metilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, RT	1,42 min. (B)	452,3
Ejemplo 1-4	 2-(3-(1-(3'-chlorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-3-oxopropil)-1Hbenzo[d]imidazol-1-carboxilato de (R)-terc-butilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, TH F, RT	0,80 min. (B)	590,3

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

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

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

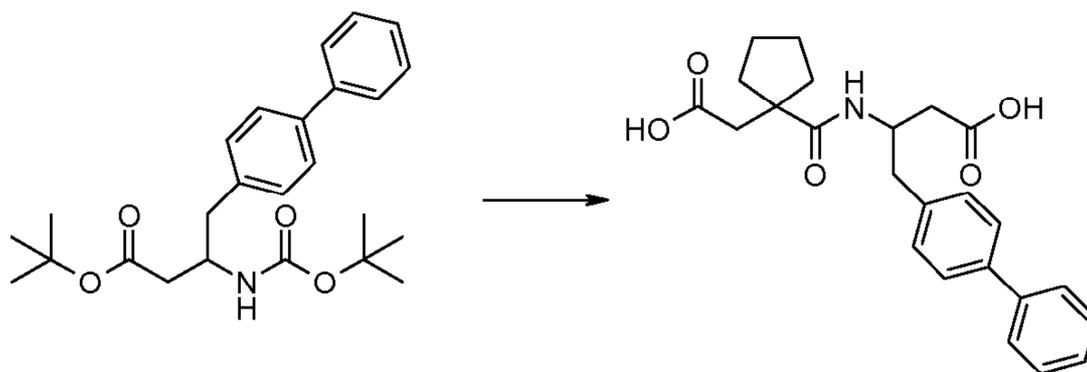
5 **Ejemplo 1-5: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de (S)-1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo**



A una disolución de (S)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,626 mmol) y trietilsilano (0,250 ml, 1,565 mmol) en DCM (3 ml), se le añade TFA (0,965 ml, 12,52 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 24 horas, se concentra la reacción proporcionando producto en bruto.

10 A una suspensión del producto en bruto, clorhidrato de (R)-3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato de etilo (266 mg, 0,832 mmol), se le añade WSC.HCl (0,180 g, 0,939 mmol) y HOAt (128 mg, 0,939 mmol) en DMF (4 ml), DIPEA (0,328 ml, 1,878 mmol). Tras la agitación durante 4 horas, se diluye la reacción con H_2O y EtOAc. Se extraen los productos con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. Se somete el producto en bruto dos veces a cromatografía en columna (heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100). Entonces, se purifica el producto obtenido mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 20% /agua (TFA al 0,1%) a MeCN al 100% proporcionando sal del ácido trifluoroacético de (S)-1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (28,5 mg) como un sólido amarillo pálido; Tiempo de retención de HPLC = 1,84 minutos (condición D); EM ($m+1$) = 529,3; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,25 - 1,28 (m, 3 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,35 - 2,41 (m, 1 H) 2,46 (A de ABX, $J_{ab} = 15,7$ Hz, $J_{ax} = 6,6$ Hz, 1 H) 2,59 (B de ABX, $J_{ab} = 13,7$ Hz, $J_{bx} = 5,7$ Hz, 1 H) 2,78 - 2,83 (m, 1 H) 2,86 (A de ABX, $J_{ab} = 13,8$ Hz, $J_{ax} = 8,1$ Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX, $J_{ab} = 13,7$ Hz, $J_{bx} = 6,4$ Hz, 1 H) 3,08 (A de AB, $J = 16,5$ Hz, 1 H) 3,35 (B de AB, $J = 16,5$ Hz, 1 H) 3,41 (dd, $J = 9,1$ y $5,1$ Hz, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 2 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 5,10 (A de AB, $J = 12,4$ Hz, 1 H) 5,13 (B de AB, $J = 12,4$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 6 H) 7,40 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 - 7,56 (m, 4 H) 7,74 (a d, $J = 8,6$ Hz, 1 H).

25 **Ejemplo 1-6: Síntesis de ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(1-(carboximetil)ciclopentanocarboxamido)butanoico**



A 4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (110 mg, 0,267 mmol), se le añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,668 ml, 2,67 mmol). Tras la agitación durante 1 h, se concentra la mezcla de reacción proporcionando clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 3-amino-4-bifenil-4-il-butírico en bruto.

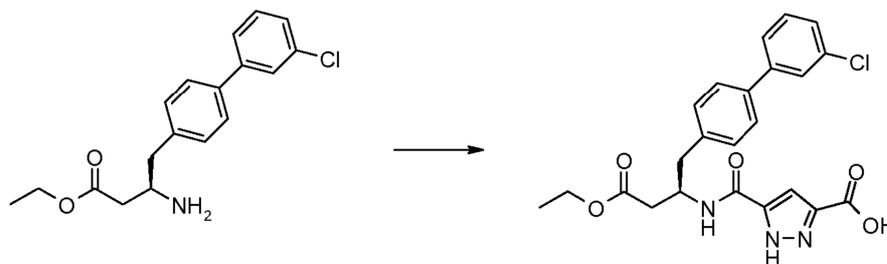
30 A continuación, a una disolución de EDCI (51,2 mg, 0,267 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (36,4 mg, 0,267 mmol) y mezcla 6:1 de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético (65,6 mg, 0,214 mmol) en DMF (1 ml), que se agita durante 1,5 horas en avance, se le añaden clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 3-amino-4-bifenil-4-il-butírico en bruto y DIPEA (0,093 ml, 0,535 mmol). Tras la agitación durante 2,5 horas, se diluye la mezcla de reacción con H_2O , y se extraen

los productos con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de terc-butilo en bruto (38 mg).

- 5 A continuación, a la disolución de 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de terc-butilo en bruto (38 mg) en DCM (0,7 ml), se le añade TFA (0,263 ml, 3,42 mmol). Tras la agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla de reacción proporcionando ácido 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoico en bruto (39 mg).

- 10 A continuación, se deja que una suspensión del producto en bruto (39 mg) y Pd/C (16,6 mg, 7,8 mmol) en EtOH (1 ml) se agite bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra la mezcla de reacción, y se concentra proporcionando producto en bruto. Se purifica el residuo resultante mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 20%/agua (TFA al 0,1%) a MeCN al 100% proporcionando ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(1-(carboximetil)ciclopentanocarboxamido)butanoico (12,7 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1,16 minutos (condición B); EM (m+1) = 410,1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1,39 - 1,53 (m, 6 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 2,34 - 2,45 (m, 2 H) 2,53 (s, 2 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 4,21 - 4,33 (m, 1 H) 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 7,43 - 7,46 (m, 2 H) 7,55 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,64 (m, 2 H) 7,84 (a d, J = 8,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 2-1: Síntesis de ácido 5-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-2-etoxicarbonil-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico



- 20 A una mezcla de producto intermedio 17-1 (130 mg, 0,367 mmol), ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (74,5 mg, 0,477 mmol), EDCI (91 mg, 0,477 mmol) y HOBT (64,5 mg, 0,477 mmol) en DMF (3 ml) se le añade trietilamina (149 mg, 0,203 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina cualquier material insoluble mediante filtración y se somete a cromatografía el filtrado mediante HPLC usando un gradiente de MeCN al 10% /agua a MeCN al 100% (TFA al +0,1%). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona el compuesto del título; Tiempo de retención de HPLC 1,31 minutos (condición C); EM 456,2 (M+1); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1,12 (t, J=7,07 Hz, 3H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 4,02 (q, J=7,07 Hz, 2H), 4,54 (m, 1 H), 7,11 (s, ancho, 1 H), 7,32 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,39 (m, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,62 (d, J=8,08 Hz, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,41 (s, ancho, 1H).

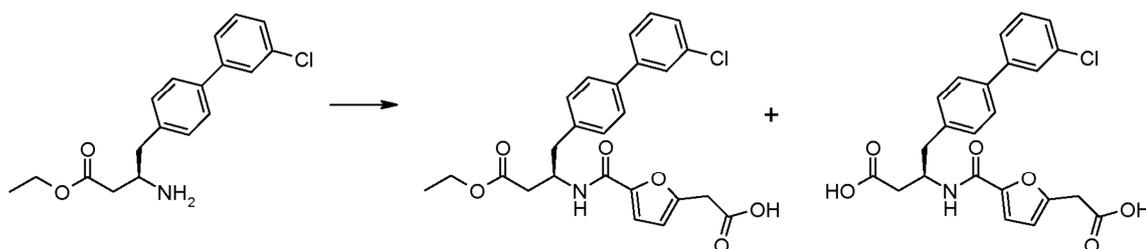
Se preparan los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito para el ejemplo 2-1.

N.º de ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 2-2	<p>Ácido 6-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-2-etoxicarbonil-etilcarbamoil]-pirimidina-4-carboxílico</p>		1,31 min. (C)	468,2

Ejemplo 2-2: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,11 (t, $J=7,07$ Hz, 3H), 2,59-2,79 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 1 H), 2,98-3,04 (m, 1 H), 4,01 (q, $J=7,33$ Hz, 2H), 4,57-4,66 (m, 1 H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,45 (t, $J=7,58$ Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,68 (t, $J=1,77$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,10 (d, $J=9,35$ Hz, 1H), 9,31 (s, 1H).

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

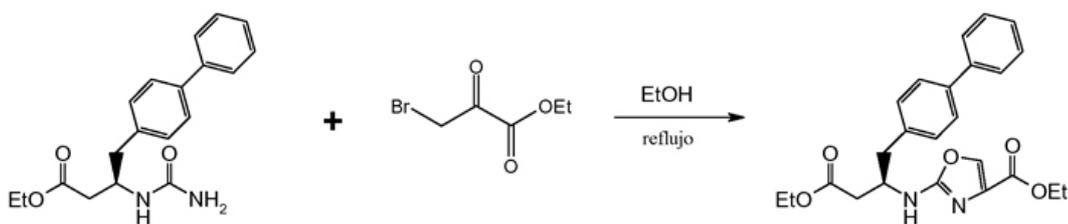
Ejemplo 2-4: Ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



10 Se realiza la reacción similar al ejemplo 2-1 usando el producto intermedio 16-1 y el producto intermedio 44 proporcionando éster etílico del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carbonil)-amino]-butírico. Tiempo de retención de HPLC 1,38 minutos (condición C).

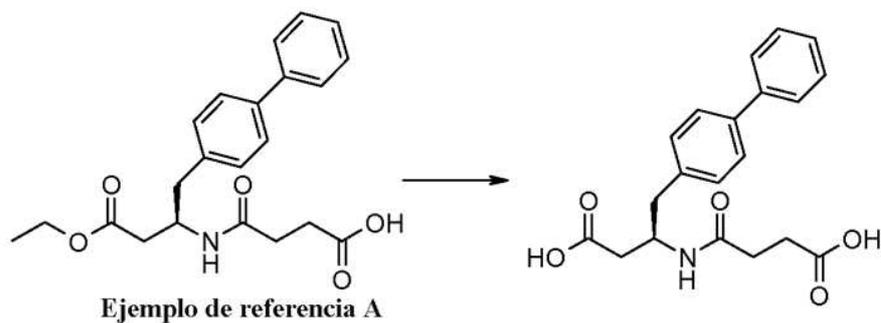
A continuación, a una disolución del diéster anterior (235 mg, 0,486 mmol) en EtOH (5 ml) se le añade NaOH 1 N (0,486 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añade agua (4 ml). Se acidifica la disolución con HCl 1 N y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 10% /agua a MeCN al 100% (TFA al +0,1%). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona los compuestos del título. Éster etílico del ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico. Tiempo de retención de HPLC 1,35 minutos (condición C); EM 470,0 (M+1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (t, $J=7,07$ Hz, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,01 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 6,99 (d, $J=3,28$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1 H), 7,62 (d, $J=8,08$ Hz, 3H), 7,69 (t, 1 H), 8,24 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H). Ácido (R)-3-[(5-carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico. Tiempo de retención de HPLC 0,94 minutos (condición C); EM 442,0 (M+1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,44-2,58 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,48 (m, 1 H), 6,39 (d, $J=3,28$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J=3,54$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,62 (d, $J=8,34$ Hz, 3H), 7,70 (t, $J=1,77$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=8,84$ Hz, 1H).

25 **Ejemplo 2-5: Éster etílico del ácido 2-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-etoxicarbonil-etilamino)-oxazol-4-carboxílico**



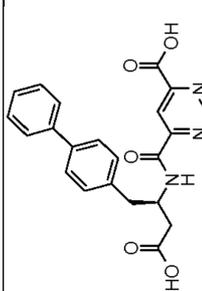
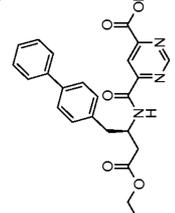
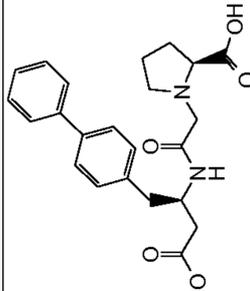
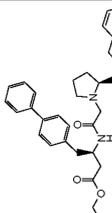
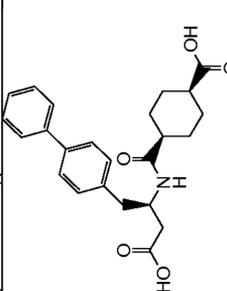
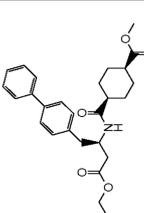
30 A una suspensión de éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-ureido-butírico (169 mg, 0,518 mmol) en EtOH (5 ml) en baño con hielo se le añade bromopiruvato de etilo (0,098 ml, 0,777 mmol). Se calienta la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a reflujo durante la noche. Se concentra la reacción y se toma el residuo en EtOAc y H_2O . Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando éster etílico del ácido 2-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-etoxicarbonil-etilamino)-oxazol-4-carboxílico. Tiempo de retención de HPLC = 1,42 minutos (condición B); EM (m+1) = 423.

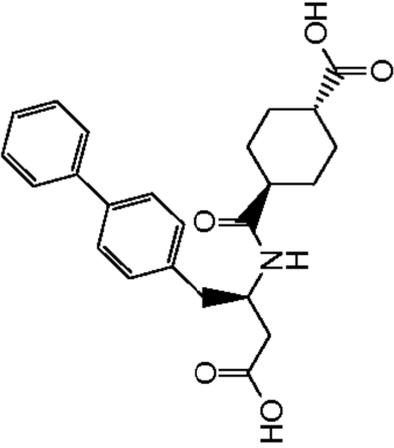
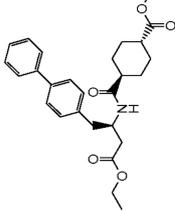
Ejemplo de referencia C: Síntesis de ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico



5 A una disolución de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (61,2 mg, 0,160 mmol) en THF (1,6 ml) y metanol (0,2 ml), se le añade una disolución de NaOH 1 M acuoso (0,638 ml, 0,638 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 45 minutos, se extingue la reacción con HCl 0,1 M acuoso y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida proporcionando ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico (54,9 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,33 minutos (condición A); EM (m+1) = 356,1; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,40-2,56 (m, 6 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 4,43 - 4,50 (m, 1 H) 7,29-7,32 (m, 3 H) 7,41 (t, 2 H, J = 7,7 Hz) 7,53-7,60 (m, 4H).

10 Se preparan los siguientes compuestos usando el procedimiento similar tal como se describe en el ejemplo de referencia C:

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 3-1	 <p>Ácido 6-((R)-1-Bifenil-4-ilmetil-2-carboxi-etilcarbamoil)-pirimidin-4-carboxílico</p>	 <p>Ejemplo 1-1</p>	NaOH ac., THF, MeOH, TA	0,80 min. (B)	406,0
Ejemplo 3-2	 <p>Sal del ácido trifluoroacético del ácido (S)-1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxílico</p>	 <p>Ejemplo 1-5</p>	NaOH ac., THF, MeOH, TA	1,20 min. (A)	411,2
Ejemplo 3-3	 <p>Ácido (1S,4S)-4-((R)-1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)ciclohexanecarboxílico</p>	 <p>Ejemplo 1-2</p>	NaOH ac., THF, MeOH, TA	0,82 min. (B)	410,1

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 3-4	<p data-bbox="710 918 734 1859">Ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico</p> 	 <p data-bbox="582 694 606 828">Ejemplo 1-3</p>	<p data-bbox="470 481 550 616">NaOH ac., THF, MeOH, RT</p>	<p data-bbox="486 324 534 436">0,61 min. (B)</p>	<p data-bbox="478 190 502 280">410,1</p>

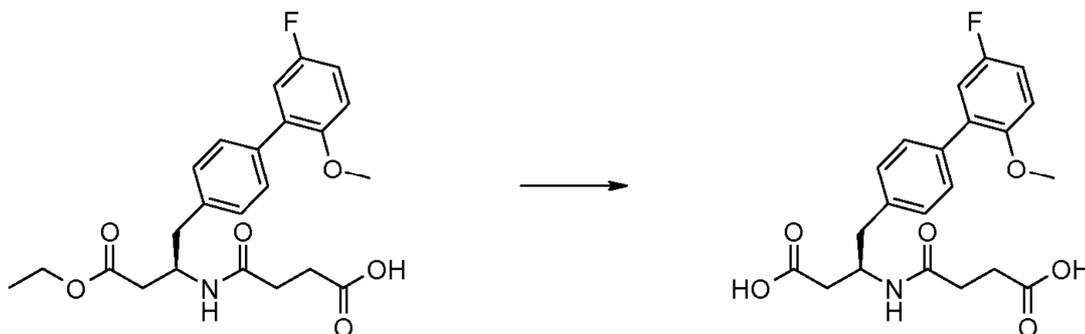
Ejemplo 3-1: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 7,29 - 7,34(m, 3 H), 7,41 - 7,45 (m, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 4 H), 8,33 (s, 1H), 9,15 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 12,30 (a s, 1 H), 14,11 (a s, 1 H).

5 **Ejemplo 3-2:** ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,80 - 2,03 (m, 3 H) 2,27 - 2,31 (m, 1 H) 2,39 - 2,52 (m, 2 H) 2,75 - 2,81 (m, 1 H) 2,85 - 2,89 (m, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 1 H) 3,41 - 3,78 (m, 2 H) 3,90 - 3,99 (m, 1 H) 4,14 - 4,20 (m, 1 H) 4,28 - 4,35 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 3 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 8,45 (a s, 1 H) 12,34 (a s, 1 H).

10 **Ejemplo 3-3:** ¹H-RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 1,49 - 1,71 (m, 6 H) 2,01 - 2,11 (m, 2 H) 2,14 - 2,21 (m, 1 H) 2,44 - 2,56 (m, 3 H) 2,83 (A de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jax = 8,0 Hz, 1 H) 2,91 (B de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jbx = 6,3 HZ, 1 H) 4,43 - 4,51 (m, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 - 7,42 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,56 - 7,59 (m, 2 H) 7,71 (a d, J = 8,6 Hz, 1 H).

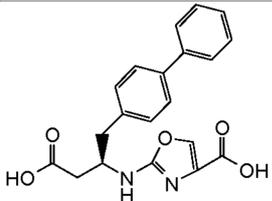
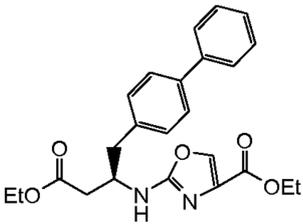
Ejemplo 3-4: ¹H-RMN (400 MHz, CD3OD) δ ppm 1,33 - 1,49 (m, 4 H) 1,68 - 1,72 (m, 1 H) 1,79 - 1,83 (m, 1 H) 1,96 - 2,01 (m, 2 H) 2,05 - 2,13 (m, 1 H) 2,17 - 2,25 (m, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 2,80 - 2,95 (m, 2 H) 4,42 - 4,49 (m, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 4 H).

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



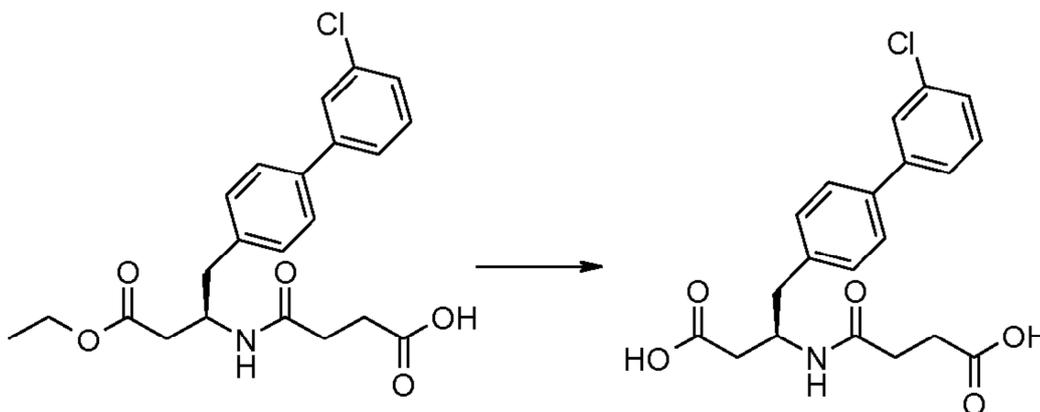
20 A una disolución de ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (83 mg, 0,192 mmol) en MeOH (2 ml) se le añade NaOH 1 N (4 ml, 4 mmol). Tras la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra el producto en bruto a presión reducida para eliminar MeOH y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0,1%)/CH₃CN), y entonces se liofiliza proporcionando ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (58 mg).
 25 Tiempo de retención de HPLC = 1,46 minutos (condición D); EM (m+1) = 404,2; ¹H-RMN (400 MHz, CD3OD) δppm 2,36 - 2,59 (m, 6 H) 2,84 (dd, J=13,4, 6,3 Hz, 1 H) 2,91 (dd, J=13,4, 6,3 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34 - 4,56 (m, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 3 H) 7,26 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2 H)

Se preparan los siguientes compuestos usando el procedimiento similar tal como se describe en el ejemplo de referencia C:

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	LCMS-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 3-5	 Ácido 2-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-carboxi-etilamino)-oxazol-4-carboxílico		NaOH ac., EtOH, ta	1,28 min. (A)	367,0

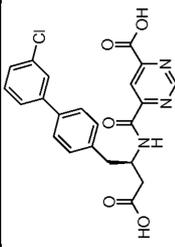
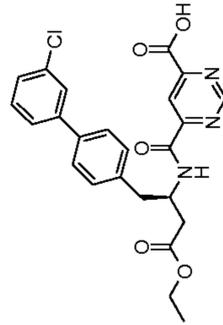
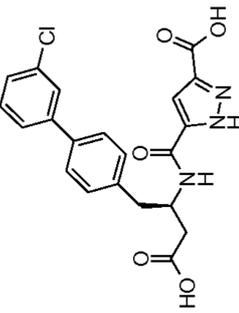
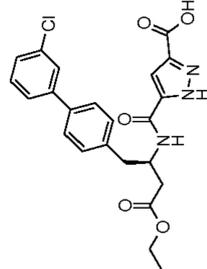
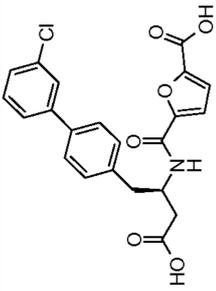
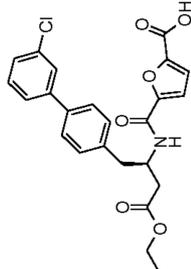
Ejemplo 3-5: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 - 2,59 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 2 H), 4,04 - 4,16 (m, 1 H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,34 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,45 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J=8,1$ Hz, 3 H), 7,64 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 12,45 (s a, 2 H).

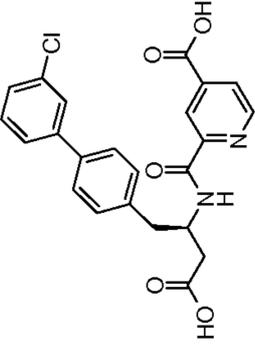
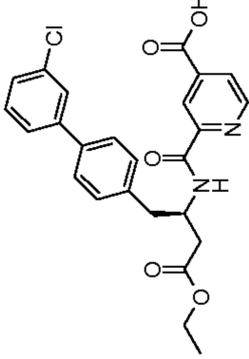
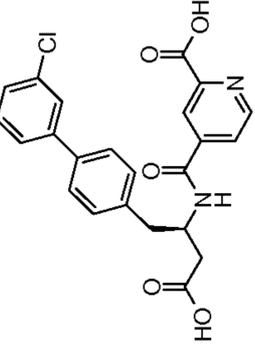
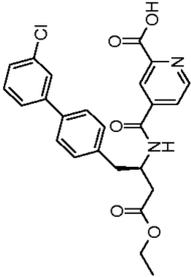
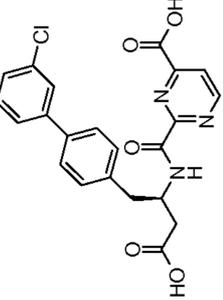
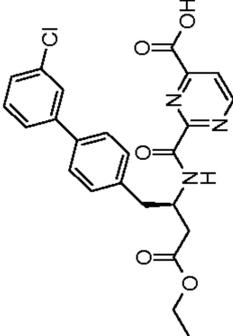
5 **Ejemplo de referencia D: Síntesis de ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico**

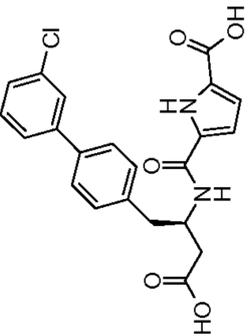
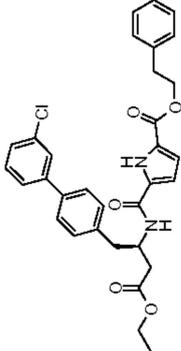
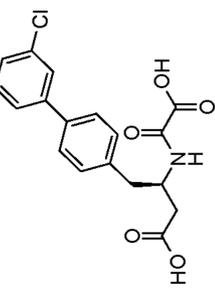
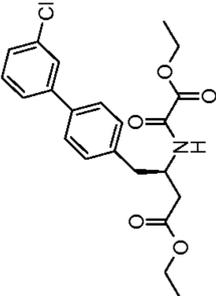
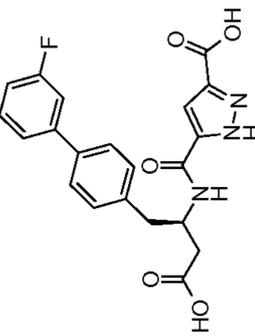
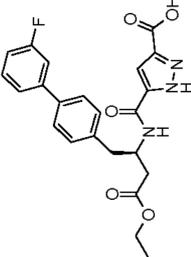


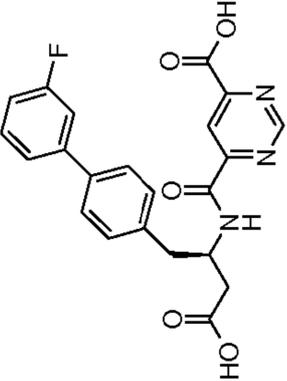
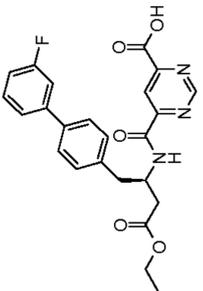
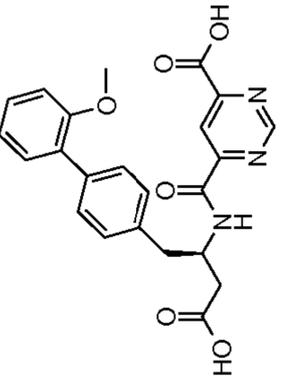
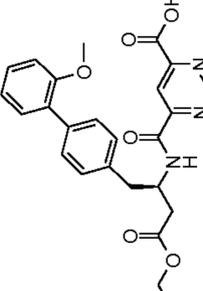
10 A una disolución de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (110 mg, 0,263 mmol) en THF (2 ml) y metanol (0,2 ml), se le añade una disolución de NaOH 1 M acuoso (1,053 ml, 1,053 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora, se extingue la reacción con HCl 0,1 M acuoso, y se diluye la disolución con DCM (15 ml) y se deja que se agite durante 1,5 horas. Se recoge el sólido precipitado en un embudo,
 15 (m, 3 H) 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 3 H) 7,60 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H).

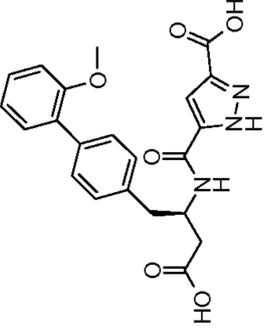
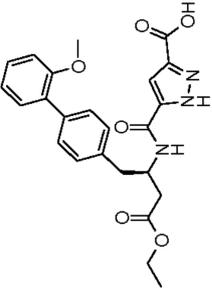
Se preparan los siguientes compuestos usando el procedimiento similar tal como se describe en el ejemplo de referencia D:

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 4-1	 <p>Ácido 6-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, ta	1,34 min. (C)	440,2
Ejemplo 4-2	 <p>Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, 50°C	1,09 min. (C)	428,2
Ejemplo 4-3	 <p>Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-furan-2-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, 50°C	1,08 min. (C)	428,2

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 4-4	 <p>Ácido 2-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-isonicotinico</p>	 <p>NaOH ac.,EtOH, ta</p>	1,04 min. (C)	439,3	
Ejemplo 4-5	 <p>Ácido 4-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-piridin-2-carboxílico</p>	 <p>NaOH ac.,EtOH, ta</p>	1,03 min. (C)	439,2	
Ejemplo 4-6	 <p>Ácido 2-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico</p>	 <p>NaOH ac.,EtOH, ta</p>	0,89 min. (C)	440,1	

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 4-7	 <p>Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico</p>	 <p>NaOH ac., EtOH, ta</p>		1,09 min. (C)	427,3
Ejemplo 4-8	 <p>Ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-(oxalil-amino)-butírico</p>	 <p>NaOH ac., EtOH, ta</p>		0,9 min. (C)	362,1
Ejemplo 4-9	 <p>Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(3'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico</p>	 <p>NaOH ac., EtOH, 50°C</p>		0,96 min. (C)	412,1

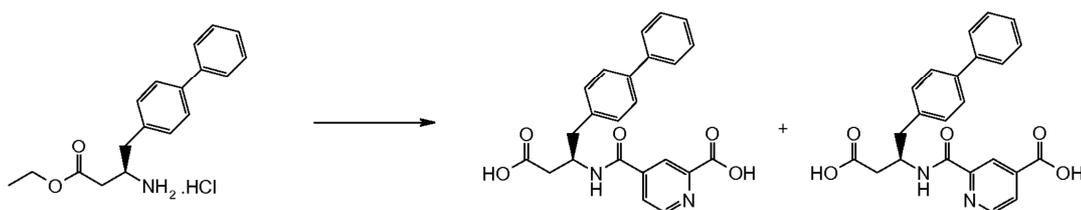
N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 4-10	 <p>Ácido 6-[(R)-2-carboxi-1-(3'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, ta	0,97 min. (C)	424,4
Ejemplo 4-11	 <p>Ácido 6-[(R)-2-carboxi-1-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico</p>		NaOH ac., EtOH, ta	1,22 min. (C)	436,2

N.º de ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 4-12	<p data-bbox="614 981 638 1933">Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico</p> 		NaOH ac., EtOH, 50°C	0,98 min. (C)	424,0

- Ejemplo 4-1:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,54-2,59 (m, 1 H), 2,64-2,70 (m, 1 H), 2,88-2,93 (m, 1 H), 2,98-3,03 (m, 1 H), 4,56-4,63 (m, 1 H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,43-7,47 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,67-7,68 (t, J=2,02 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=1,26 Hz, 1H), 9,17-9,19 (d, J=9,09 Hz, 1H), 9,50 (d, J=1,52 Hz, 1H), 12,34 (s, 1H), 14,14 (s, 1H).
- 5 **Ejemplo 4-2:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,46-2,60 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,62 (d, J=8,34 Hz, 3H), 7,69 (t, 1 H).
- Ejemplo 4-3:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,48-2,62 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,52 (m, 1 H), 7,16 (d, J=3,54 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,79 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (d, J=8,34 Hz, 3H), 7,70 (t, 1H), 8,59 (d, J=8,59 Hz, 1H).
- 10 **Ejemplo 4-4:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,54-2,67 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 1 H), 2,99-3,05 (m, 1 H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1 H), 7,43-7,47 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,60-7,62 (m, 3H), 7,68 (m, 1 H), 7,86-7,87 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,62-8,63 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 8,80-8,83 (d, J=9,09 Hz, 1 H).
- 15 **Ejemplo 4-5:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,50-2,53 (m, 1 H), 2,56-2,59 (t, J=6,32 Hz, 1 H), 2,90-2,98 (m, 2H), 4,51-4,58 (m, 1 H), 7,33-7,35 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 1 H), 7,45-7,49 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,69-7,70 (t, J=1,77 Hz, 1 H), 7,90-7,91 (dd, J=1,77 Hz, 5,05 Hz, 1 H), 8,38-8,39 (m, 1 H), 8,83-8,85 (dd, J=0,76 Hz, 5,05 Hz, 1 H), 8,91-8,93 (d, J=8,34 Hz, 1 H).
- 20 **Ejemplo 4-6:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,45-2,55 (m, 1 H), 2,59-2,67 (m, 1 H), 2,88-2,93 (m, 1 H), 2,99-3,05 (m, 1 H), 4,51-4,61 (m, 1 H), 7,32-7,34 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,44-7,48 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,60-7,62 (t, J=7,83 Hz, 2H), 7,69 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,86-8,87 (d, J=4,04 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H).
- Ejemplo 4-7:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,49-2,53 (m, 2H), 2,90-2,92 (d, J=6,82 Hz, 2H), 4,42-4,51 (m, 1 H), 6,72-6,73 (d, J=2,27 Hz, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1 H), 7,45-7,49 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,70-7,71 (t, J=1,77 Hz, 1 H), 8,27-8,29 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 11,96 (s, 1 H), 12,33 (s, 1 H), 12,75 (s, 1 H).
- 25 **Ejemplo 4-8:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,44-2,55 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1 H), 7,27-7,29 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 1 H), 7,45-7,49 (t, J=8,08 Hz, 1 H), 7,62-7,64 (d, J=8,08 Hz, 3H), 7,70-7,71 (m, 1 H), 8,85-8,87 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 12,30 (s, 1 H).
- Ejemplo 4-9:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,46-2,60 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,51 (m, 1 H), 7,15 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,62 (d, J=8,34 Hz, 2H), 8,38 (d, ancho, J=7,58 Hz, 1 H).
- 30 **Ejemplo 4-10:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,54-2,59 (m, 1 H), 2,64-2,70 (m, 1 H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1 H), 7,30-7,32 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,60-7,62 (d, J=8,34 Hz, 2H), 8,31-8,32 (d, J=1,26 Hz, 1H), 8,17-8,19 (d, J=9,09 Hz, 1H), 8,49 (d, J=1,26 Hz, 1H), 12,32 (s, 1H), 14,10 (s, 1H).
- 35 **Ejemplo 4-11:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,51-2,57 (m, 1 H), 2,64-2,70 (m, 1 H), 2,84-2,89 (dd, J=6,06 Hz, 1 H), 2,96-3,01 (dd, J=7,83 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3H), 4,54-4,63 (m, 1 H), 6,96-7,00 (m, 1 H), 7,06-7,08 (dd, J=0,76 Hz, 1 H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,35-7,38 (m, 2H), 8,33-8,34 (d, J=1,26 Hz, 1H), 9,16-9,18 (d, J=9,09 Hz, 1H), 9,49 (d, J=1,52 Hz, 1H), 12,31 (s, 1H), 14,13 (s, 1H).
- 40 **Ejemplo 4-12:** $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,52-2,60 (m, 2H), 2,73 (s, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,50 (m, 1 H), 7,00 (t, 1 H), 7,08 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,15 (s, ancho, 1 H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,38 (d, J=8,08 Hz, 2H), 8,39 (d, ancho, J=7,07 Hz, 1 H).

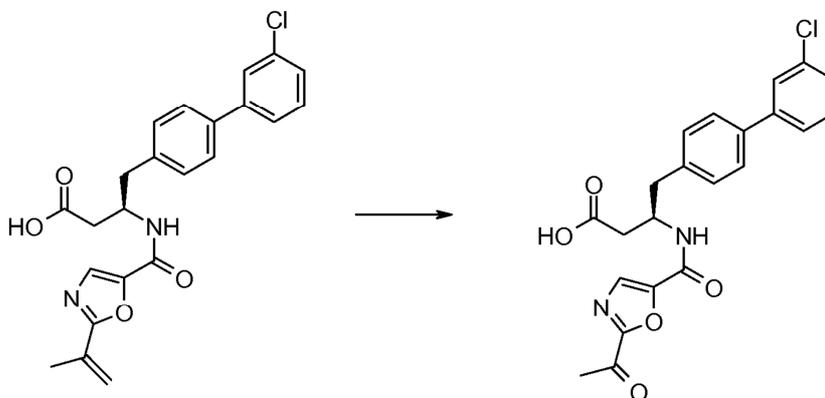
Ejemplo 5-1: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)picolínico

Ejemplo 5-2: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)isonicotínico



5 A una disolución de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato de etilo (200 mg, 0,625 mmol), ácido 2,4-piridinadicarboxílico hidratado (151 mg, 0,813 mmol), EDCI (132 mg, 0,688 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (94 mg, 0,688 mmol) en DMF (6 ml), se le añade DIPEA (0,164 ml, 0,938 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se agite durante 3 horas. Entonces, se diluye la mezcla de reacción con H₂O. Se recoge el sólido precipitado en un embudo y se seca a presión reducida. A una disolución del producto en bruto en THF (8 ml) y MeOH (1 ml), se le añade NaOH 1 M acuoso (2,5 ml, 2,5 mmol). Tras la agitación durante 1 hora, se extingue la reacción con ácido cítrico al 5% y salmuera, y se extraen los productos con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica el residuo resultante mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 20%/agua (TFA al 0,1%) a MeCN al 100% proporcionando ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-yl)carbamoyl)picolinico y ácido (R)-2-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-yl)carbamoyl)isonicotinico como sólidos blancos, respectivamente (Ejemplo 5-1: 33 mg; Ejemplo 5-2: 36 mg). Ejemplo 5-1, Tiempo de retención de HPLC = 1,50 minutos (condición D); EM (m+1) = 405,1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2,53 - 2,62 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 4,50-4,59 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 3 H) 7,42 - 7,45 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 4 H) 7,89 (dd, J = 5, 1,6 Hz, 1 H) 8,83 (dd, J = 5, 0,8 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz) 8,89 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). Ejemplo 5-2, Tiempo de retención de HPLC = 1,24 minutos (condición A); EM (m+1) = 405,1; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,91 (A de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jax = 6,1 Hz, 1 H) 3,01 (B de ABX, Jab = 13,6 Hz, Jbx = 8,1 Hz, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 3 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 4 H) 7,99 (dd, J = 5, 1,6 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1 H) 8,84 (dd, J = 5, 0,8 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 9,1 Hz, 1 H) 12,26 (a s, 1 H) 13,87 (a s, 1 H).

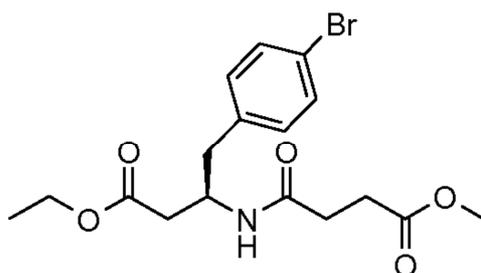
20 Ejemplo 6-1: Ácido (R)-3-(2-acetiloxazol-5-carboxamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



25 A una disolución de ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(prop-1-en-2-yl)oxazol-5-carboxamido)butanoico (60 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) y MeOH (2 ml) a -78°C se burbujea con ozono durante 30 segundos. Tras 30 segundos se elimina el ozono y se burbujea con oxígeno durante 10 minutos. Tras el burbujeo con oxígeno durante 10 minutos se elimina el baño de -78°C y se extingue la reacción con polímero soportado trifenilfosfina y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras 2 horas se filtra la reacción para eliminar trifenilfosfinóxido sobre el polímero soportado y se recoge el filtrado y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0,1%)/CH₃CN), y entonces se liofiliza proporcionando ácido (R)-3-(2-acetiloxazol-5-carboxamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (13 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,67 minutos (condición D); EM (m+1) = 427,0; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,87 (dd, J=10,9, 3,3 Hz, 1 H) 2,94 (dd, J=10,9, 5,1 Hz, 1 H) 4,46 - 4,60 (m, 1 H) 7,31 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,3 Hz, 3 H) 7,69 (t, J=1,9 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,86 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 12,31 (s a, 1 H).

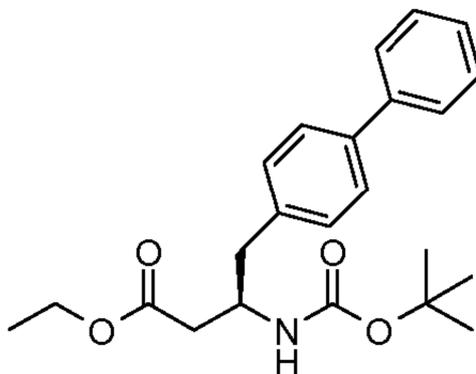
Se preparan materiales de partida o productos intermedios de la siguiente manera:

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



5 A (R)-4-(4-bromofenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (2,02 g, 5,23 mmol) se le añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (13,1 ml, 52,3 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico. A una disolución de clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico se le añade anhídrido succínico (0,707 g, 7,06 mmol) y DIPEA (2,06 ml, 11,8 mmol) en diclorometano (20 ml) y se deja que se agite durante 4 horas. Se extingue la reacción con HCl 0,1 M acuoso. Se extraen los productos con etilo acetato y se lavan con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ se filtra, y se concentra a presión reducida proporcionando ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (2,26 g). A una disolución del residuo obtenido (2,26 g) en tolueno (25 ml) y MeOH (25 ml), TMSCHN₂ en hexanos (5,85 ml, 11,70 mmol) se le añade paso a paso a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se deja que la mezcla de reacción se agite durante 1,5 hora, entonces se extingue con AcOH (0,5 ml; 8,78 mmol), y se agita la disolución durante 10 minutos. Se concentra la disolución, y se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando (R)-4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de etilo (1,92 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,04 minutos (condición B); EM (ES+) = 400 (m+1), 402,0 (m+3; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,40 - 2,53 (m, 4 H) 2,60 - 2,64 (m, 2 H) 2,79 (A de ABX, Jab = 13,7 Hz, Jax = 7,85 Hz, 1 H) 2,90 (B de ABX, Jab = 13,7 Hz, Jbx = 6,65 Hz, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,10 - 4,22 (m, 2 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 6,29 (a d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,40 - 7,42 (m, 2 H).

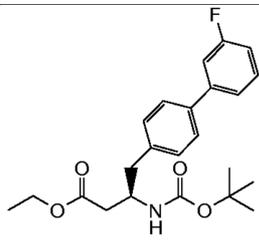
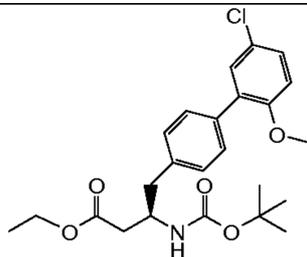
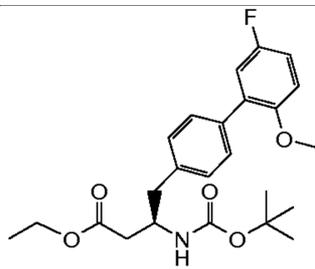
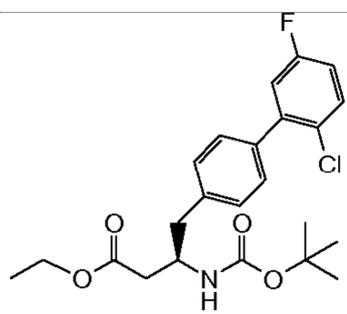
20 Producto intermedio 2: (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo

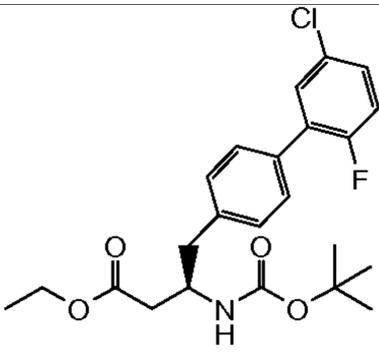


25 Se deja que una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (1,5 g, 3,88 mmol), ácido fenilborónico (0,710 g, 5,82 mmol), Pd(PH₃P)₄ (0,449 g, 0,388 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (3,88 ml, 7,77 mmol) en tolueno (25 ml) se agite a 95°C bajo nitrógeno durante 14 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extingue con salmuera. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo, y se lava la fase orgánica combinada con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 50:50) proporcionando (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (1,30 g); Tiempo de retención de HPLC = 1,61 minutos (condición B); EM (ES+) = 328,0 (mtBu+ 2); 284,1 (m-Boc+2; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,48 (A de ABX, Jab = 16,1 Hz, Jax = 5,9 Hz, 1 H) 2,53 (B de ABX, Jab = 16,0 Hz, Jbx = 5,3 Hz, 1 H) 2,83 - 3,00 (m, 2 H) 4,14 - 4,19 (m, 3 H) 5,06 (a s) 7,26 - 7,27 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 2 H) 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,52 -7,58 (m, 4 H).

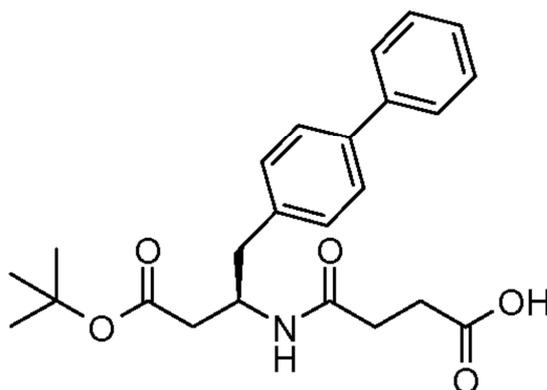
Se preparan los siguientes productos intermedios usando el procedimiento similar tal como se describe para el producto intermedio 2:

35

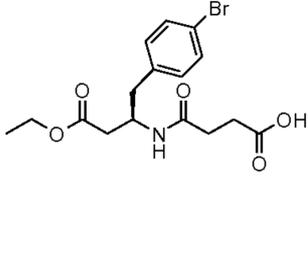
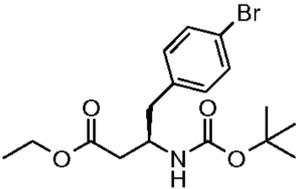
N.º del producto intermedio	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 2-2	 <p>(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-fluorobencenoborónico, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., tolueno, 95°C	1,61 min. (B)	302,1 (m-BOC+2)
Producto intermedio 2-3	 <p>(R)-3-(tertbutoxicarbonilamino)-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Complejo PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., tolueno, 95°C	1,58 min. (B)	348,1 (m-BOC+2)
Producto intermedio 2-4	 <p>(R)-3-(tertbutoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Complejo PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M ac., tolueno, 95°C	1,42 min. (B)	332,2 (m-BOC+2)
Producto intermedio 2-5	 <p>(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., tolueno, 95°C	1,49 min. (B)	336,1 (m-BOC+2)

N.º del producto intermedio	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 2-6	 <p>(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., DME, 95°C	1,47 min. (B)	336,1 (m-BOC+2)

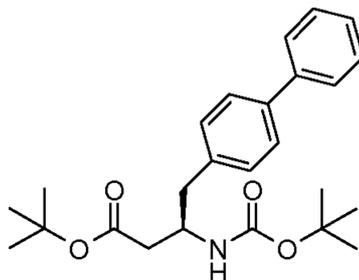
Producto intermedio 3: Ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-terc-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



- 5 A (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (26,4 mg, 0,064 mmol) se le añade HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,321 ml, 1,283 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos y se concentra a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido en diclorometano (0,4 ml) se le añade anhídrido succínico (7,70 mg, 0,077 mmol) y DIPEA (0,013 ml, 0,077 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente durante 14 horas y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante RPHPLC (SunFire C-18, H₂O (TFA al 0,1%)/CH₃CN) proporcionando ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-terc-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (9,5 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,70 minutos (condición A); EM (ES+) = 412,1 (m+1); 356,0 (m-tBu+2; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,36 - 2,51 (m, 4 H) 2,64 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 (A de ABX, Jab = 13,5 Hz, Jax = 5,7 Hz, 1 H), 2,97 (Jab = 13,5 Hz, Jbx = 6,2 Hz, 1 H) 7,24-7,26 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 1 H) 7,43 (t, J = 7,75 Hz, 2 H) 7,53(d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,57 (d, J = 7,6 HZ, 2 H).
- 15 Se preparan los siguientes productos intermedios usando el procedimiento similar tal como se describe en el producto intermedio 3:

N.º del producto intermedio	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 3-2	 <p>Éster etílico del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico</p>		0,90 min. (B)	385,9

Producto intermedio 4: (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo

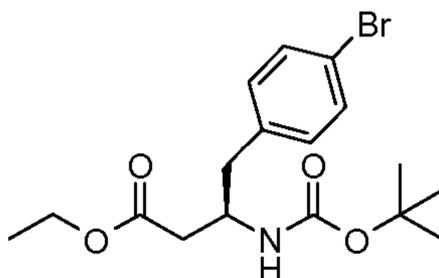


5 Se deja que una disolución de ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (100 mg, 0,294 mmol), DPPA (0,076 ml, 0,353 mmol) y Et₃N (0,049 ml, 0,353 mmol) en tolueno (1,5 ml) se agite a 100°C bajo nitrógeno durante 2 horas. Se añade tBuOH (0,281 ml, 2,94 mmol) y se somete la mezcla a reflujo durante 5 horas en la misma temperatura. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente, y se elimina el disolvente. Se añade acetato de etilo en el residuo obtenido, y se lava la fase orgánica con ácido cítrico acuoso al 5%, H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 50:50) proporcionando el correspondiente isocianato (35,7 mg). Se disuelve el isocianato obtenido en tBuOH (0,3 ml) y se deja que la disolución se agite a 80°C durante 20 horas. Se concentra la mezcla de reacción, y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 12 g de gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 70:30) proporcionando (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (26,4 mg, 22%). Tiempo de retención de HPLC = 1,74 minutos (condición B); EM (ES+) = 356,0 (m-tBu+2) 300,0 (m-tBux2+3; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,41 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,36 (A de ABX, Jab = 15,6 Hz, Jax = 6,2 Hz, 1 H) 2,44 (B de ABX, Jab = 15,5 Hz, Jbx = 5,45 Hz) 2,82 - 2,97 (m, 2 H) 4,15 (a s) 5,09 (a d) 7,6-7,35 (m, 3H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,51-7,56 (m, 4 H).

10

15

Producto intermedio 5: (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo



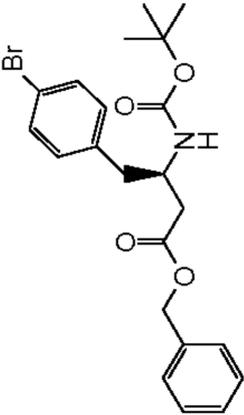
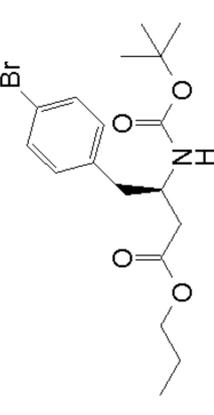
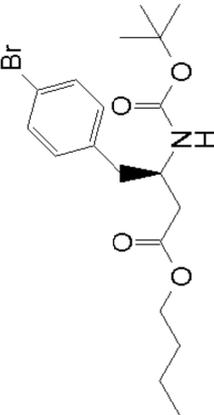
20

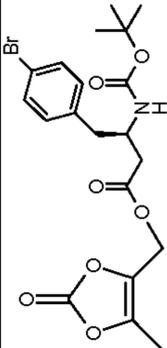
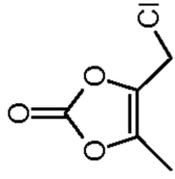
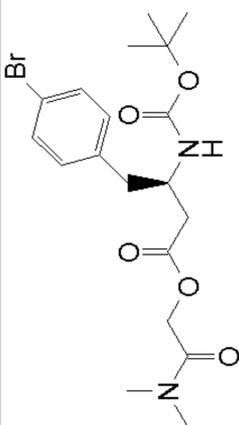
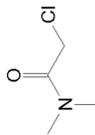
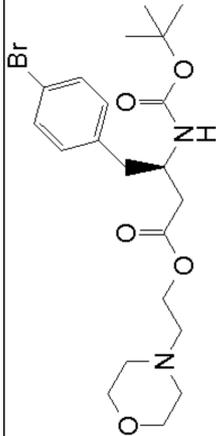
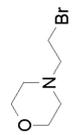
A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (9,98 g, 27,9 mmol) y NaHCO₃ (4,68 g, 55,7 mmol) en DMF (45 ml) se le añade yoduro de etilo (6,75 ml, 84 mmol) a temperatura ambiente

ES 2 602 826 T3

5 bajo nitrógeno. Tras la agitación durante 71 horas, se extingue la reacción con H₂O (300 ml), y entonces se recoge el sólido precipitado y se lava con H₂O (500 ml) proporcionando (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (10,25 g, 94%). Tiempo de retención de HPLC = 1,48 minutos (condición B); EM (ES+) = 329,9 (m-tBu+2); 286,0 (m-Boc+2; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,40 (s, 9 H), 2,43 (A de ABX, Jab = 15,8 Hz, Jax = 5,7 Hz, 1 H) 2,50 (B de ABX, Jab = 15,8 Hz, Jbx = 5,4 Hz, 1 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 4,11 (a s) 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H) 5,04 (a d) 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,40-7,43 (m, 2 H).

Se preparan los siguientes productos intermedios usando el procedimiento similar tal como se describe para el producto intermedio 5:

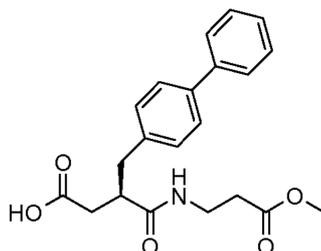
N.º del producto intermedio	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 5-2	 <p>(R)-4-(4-Bromofenil)-3-(tert-butoxycarbonilamino)butanoato de bencilo</p>	BnBr, NaHCO ₃ , DMF, TA	1,56 min. (B)	348 (m-BOC+2)
Producto intermedio 5-3	 <p>Éster propílico del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-tert-butoxycarbonilamino-butírico</p>	Yoduro de n-propilo, NaHCO ₃ , DMF, TA	1,47 min. (B)	400 (m+1)
Producto intermedio 5-4	 <p>Éster butílico del ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-tert-butoxycarbonilamino-butírico</p>	Yoduro de n-butilo, NaHCO ₃ , DMF, TA	1,55 min. (B)	414 (m+1)

N.º del producto intermedio	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 5-5	 <p>Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico</p>	 K ₂ CO ₃ , DMF, TA	1,28 min. (B)	470 (m+1)
Producto intermedio 5-6	 <p>Éster dimetilcarbamoil-metílico del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico</p>	 K ₂ CO ₃ , DMF, TA	1,65 min. (B)	444 (m+1)
Producto intermedio 5-7	 <p>Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (R)-4-(4-bromo-fenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico</p>	 K ₂ CO ₃ , DMF, TA	1,19 min. (B)	471 (m+1)

Producto intermedio 5-2: (R)-4-(4-Bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de bencilo

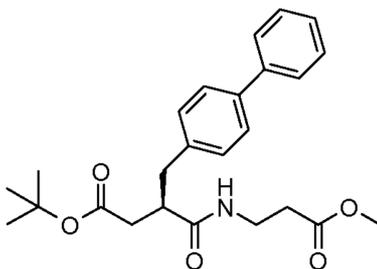
A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (5,02 g, 14,01 mmol) y NaHCO₃ (3,53 g, 42,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añade bromuro de bencilo (5,10 ml, 42 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras la agitación durante 46 horas, se diluye la reacción con H₂O (200 ml), y entonces se recoge el sólido precipitado y se lava con H₂O (500 ml) y luego con heptano (200 ml) proporcionando (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de bencilo (5,61 g, 89%). Tiempo de retención de HPLC = 1,56 minutos (condición B); EM (ES+) = 392,1 (m-tBu+2); 348,1 (m-Boc+2; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,48 (A de ABX, Jab = 15,9 Hz, Jax = 5,6 Hz, 1 H) 2,54 (B de ABX, Jab = 15,9 Hz, Jbx = 5,3 Hz, 1 H) 2,72 - 2,88 (m, 2 H) 4,11 (a s, 1 H) 5,02 (sa, 1 H) 5,10 (A de AB, J = 12,1 Hz, 1 H) 5,16 (A de AB, J = 12,1 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,34-7,39 (m, 7 H).

Producto intermedio 6: Ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico



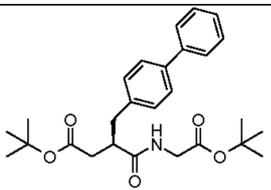
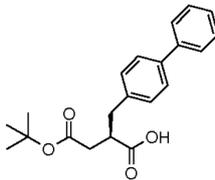
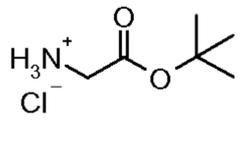
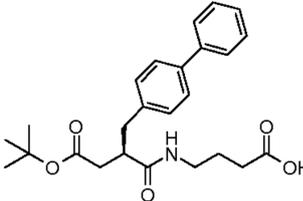
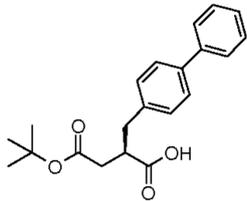
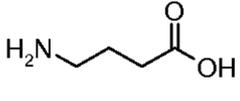
A una disolución de (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (40 mg, 0,094 mmol) en DCM (0,5 ml), se le añade TFA (0,15 ml) a temperatura ambiente. Se deja que la mezcla se agite durante 2 horas, y entonces se concentra a presión reducida proporcionando ácido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

Producto intermedio 7: (R)-3-(Bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo

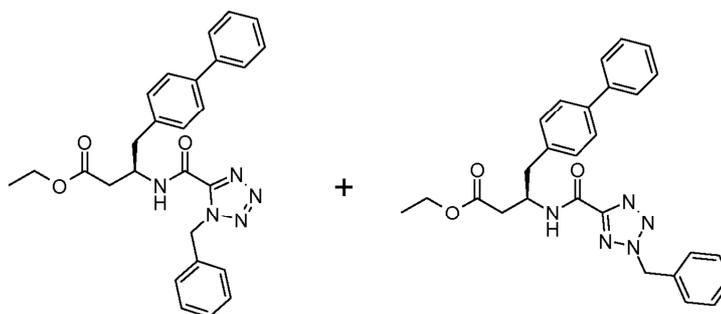


Se deja que una disolución de ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (142 mg, 0,417 mmol), clorhidrato del éster metílico del ácido 3-aminopropionico (76 mg, 0,542 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,626 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (85 mg, 0,626 mmol) y DIPEA (0,219 ml, 1,251 mmol) en DMF (4 ml) se agite a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 13 horas. Se extingue la reacción con H₂O. Se extraen los productos con etilo acetato, se lavan con acuoso HCl 1 M y luego con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 12 g de gel de sílice (heptano/EtOAc = de 70:30 a 0:100) proporcionando (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (164 mg, 91%). Tiempo de retención de HPLC = 1,59 minutos (condición A); EM (ES+) = 425,4 (m); 369,4 (m-tBu+1; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,24 - 2,44 (m, 2 H) 2,67 - 2,79 (m, 3 H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 3,28 - 3,36 (m, 1 H) 3,45 - 3,53 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 7,33 (t, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,41 - 7,44 (m, 2 H) 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H).

Se preparan los siguientes productos intermedios usando el procedimiento similar tal como se describe en el producto intermedio 7:

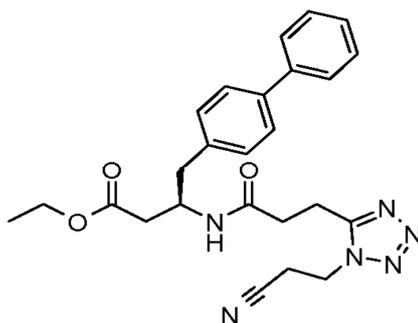
N.º del producto intermedio	Producto	Material de partida	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 7-2	 <p>Éster terc-butílico del ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-terbutoxicarbonilmetil-succinámico</p>		 <p>WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, ta</p>	1,64 min. (B)	454,1
Producto intermedio 7-3	 <p>Éster terc-butílico del ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-(3-carb oxipropil)-succinámico</p>		 <p>WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, ta</p>	1,71 min. (A)	426,1

Producto intermedio 8: Éster etílico del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazole-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y éster etílico del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazole-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico



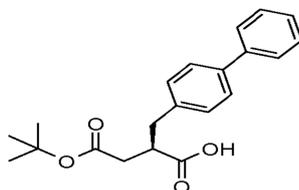
- 5 Se trata (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (117 mg, 0,305 mmol) con disolución de dioxano HCl 4 M (2 ml). Tras la agitación durante 0,5 hora, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido y Et₃N (0,106 ml, 0,763 mmol) en DCM (3 ml) se le añade cloruro de bencil-H-tetrazol-5-carbonilo (mezcla de isómeros 1 y 2-bencilo, 82 mg, 0,366 mmol, preparado según J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549). Tras la agitación durante 10 minutos, se añaden Et₃N (0,106 ml, 0,763 mmol) y el cloruro de ácido (82 mg, 0,366 mmol). Tras la agitación durante 0,5 hora, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando éster etílico del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y éster etílico del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1,51 minutos (condición D); EM = 470,0 (m+1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm 1,27 (t, J=7,07, 7,07Hz, 3H), 2,57-2,70 (m, 2H), 3,00 (dd, J=7,58, 13,77Hz, 1H), 3,12 (dd, J=6,57, 13,77Hz, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,71-4,80 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 7,27-7,45 (m, 9H), 7,52 (d, J=8,34Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,46Hz, 2H), 7,75 (d, J=7,33Hz, 1 H).

Producto intermedio 9: Éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino}-butírico



- 5 A una disolución de (R)-4-bifenil-4-il-3-terc-butoxicarbonilamino-butírico éster etílico del ácido (400 mg, 1,04 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se le añade TFA (2,009 ml, 26,1 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra la mezcla a presión reducida. A la sal de TFA obtenida en DCM (10 ml) a temperatura en baño con hielo se le añade anhídrido succínico (125 mg, 1,25 mmol) y seguido por TEA (0,363 ml, 2,61 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOH del 2% al 5%/DCM) proporcionando éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico (200 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,53 minutos (condición C); EM = 384 (m+1).
- 10 A continuación, a una disolución de éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico (200 mg, 0,522 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añade HCl de EDC (120 mg, 0,626 mmol) y HOBT (96 mg, 0,626 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos entonces se añade 3-aminopropionitrilo (0,046 ml, 0,626 mmol) y TEA (0,087 ml, 0,626 mmol). Tras 1 hora, se añaden 0,5 equivalente de EDC HCl, HOBT, y 3-aminopropionitrilo y se agitan durante 16 horas. Se extingue la mezcla de reacción mediante salmuera y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOH del 2% al 5%/DCM) proporcionando éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-(2-cyano-etilcarbamoil)-propionilamino]-butírico (218 mg, rendimiento del 96%). Tiempo de retención de HPLC = 0,77 minutos (condición E); EM = 436 (m+1).
- 15
- 20 A continuación, a una disolución de éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-(2-cyano-etilcarbamoil)-propionilamino]-butírico (204 mg, 0,468 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añade PH₃P (307 mg, 1,17 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces a la mezcla a temperatura en baño con hielo se le añade DIAD (0,228 ml, 1,171 mmol) y azida de trimetilsililo (0,155 ml, 1,171 mmol). Se calienta lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOH del 1% al 3%/DCM) proporcionando éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino]-butírico (137 mg, rendimiento del 64%). Tiempo de retención de HPLC = 1,61 minutos (condición C); EM = 461 (m+1).
- 25

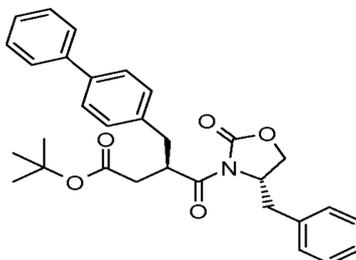
Producto intermedio 10: Ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico



- 30
- 35 A una disolución con agitación de (R)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (1,20 g, 2,402 mmol) en un disolvente mezclado de THF (20 ml) y agua (5 ml), se le añade una disolución de H₂O₂ acuoso (0,960 ml, 9,61 mmol) y LiOH acuoso (4,80 ml, 4,80 mmol) a 0°C durante 5 minutos. Tras la agitación durante 1,5 hora, se extingue la reacción con Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml) at 0°C, y se deja que se agite durante 10 minutos en la misma temperatura. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente mientras se agita durante 0,5 horas. Entonces, se añaden NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera a la mezcla. Se extrae el producto con acetato de etilo, se lava con HCl 1 M acuoso, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice (heptano/EtOAc = de 75:25 a 0:100) proporcionando ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (765 mg, 93%). Tiempo de retención de HPLC = 1,63 minutos (condición D); EM = 338,6 (m-1); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,41 (A de ABX, Jab=16,67 Hz, Jax = 4,55 Hz, 1 H) 2,52 - 2,67 (B de ABX, Jab = 16,75 Hz, Jbx = 8,45 Hz, 1 H) 2,74 - 2,89 (m, 1 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H)
- 40

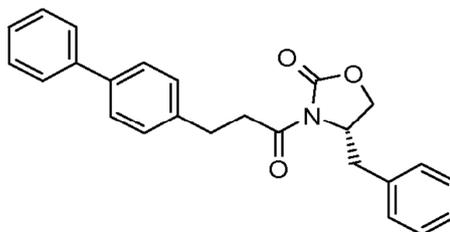
7,43 (t, J=7,58 Hz, 2 H) 7,53 (d, J= 8,1 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2 H).

Producto intermedio 11: Síntesis de (R)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de terc-butilo



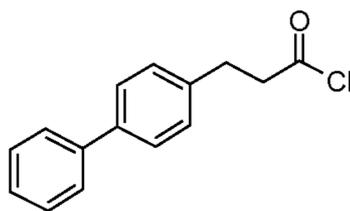
- 5 Se enfría una disolución con agitación de (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (producto intermedio 12: 5,01 g, 13,00 mmol) en THF (180 ml) hasta -73,8°C, y se añade disolución de THF 1 M de hexametildisililamida de sodio (14,30 ml, 14,30 mmol) durante 5 minutos. Tras 30 minutos, se añade gota a gota una disolución de bromoacetato de terc-butilo (2,495 ml, 16,90 mmol) en THF (20 ml) durante 5 minutos. Se agita la disolución a -74°C durante 1 hora, y se extingue la reacción con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml), y se calienta hasta temperatura ambiente. Se elimina el sólido precipitado mediante filtración y se lava con acetato de etilo (50 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo obtenido en MeOH (70 ml) y entonces se filtra para recoger el sólido (5,9 g) como una mezcla del producto deseado y el material de partida. Se purifica la mezcla mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice (heptano/EtOAc = de 90:10 a 50:50) proporcionando (R)-4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (2,40 g, 37%). Tiempo de retención de HPLC = 1,74 minutos (condición B); EM = 499,4 (m+); 443,4 (m-tBu+1; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 1,41 (s, 9 H) 2,42 (dd, J=16,67, 4,04 Hz, 1 H) 2,71 (ddd, J=16,55, 13,26, 9,60 Hz, 2 H) 2,87 (dd, J=16,93, 10,86 Hz, 1 H) 3,04 (dd, J=13,14, 6,32 Hz, 1 H) 3,32 (dd, J=13,39, 3,03 Hz, 1 H) 3,92 (t, J=8,34 Hz, 1 H) 4,07 (dd, J=8,97, 2,15 Hz, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 2 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,30 - 7,36 (m, 5 H) 7,42 (t, J=7,58 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H).
- 10
- 15
- 20

Producto intermedio 12: (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona



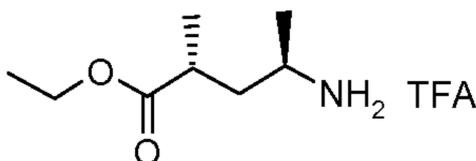
- A una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexano (12,1 ml, 19,3 mmol) se le añade gota a gota una disolución de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (3,26 g, 18,4 mmol) en THF seco (80 ml) a -71,6°C bajo nitrógeno a lo largo de 10 minutos. Se calienta la disolución hasta -60,5°C mientras la adición, y se deja que se agite durante 1 hora en baño de nieve carbónica/MeOH. Se añade gota a gota cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoil (producto intermedio 13: 5,46 g, 22,31 mmol) en THF seco (20 ml) a -72°C a lo largo de 5 minutos. Se calienta la disolución hasta -56,5°C mientras la adición. Tras la agitación 10 minutos en la misma temperatura, se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 3 horas. Se filtra la mezcla de reacción, y se lava el precipitado recogido con 20 ml (10 ml x2) de MeOH y luego con 150 ml de H₂O proporcionando el producto deseado (4,26 g). Se extraen los productos en las aguas madres con acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a presión reducida. Se suspende el residuo obtenido en 80 ml de MeOH, y se filtra la suspensión y se lava con 20 ml de MeOH (1,79 g). Se mezclan las dos fracciones proporcionando (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (6,05 g, 85% en 2 etapas). Tiempo de retención = 1,77 minutos (condición A); EM (m+1) = 387,3; ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 2,77 (dd, J=13,39, 9,35 Hz, 1 H) 2,99 - 3,15 (m, 2 H) 3,20 - 3,43 (m, 3 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H), 4,68 (dddd, J=9,76, 6,73, 3,47, 3,28 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 7,23 - 7,37 (m, 6 H) 7,42 (t, J=7,58 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2 H).
- 25
- 30
- 35

Producto intermedio 13: Cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoil



Se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-(4-bifenil)propiónico (5 g, 22,10 mmol) y SOCl_2 (4,03 ml, 55,2 mmol) bajo nitrógeno a 85°C durante 1,5 hora. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoilo (5,46 g). Se usa el material en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Producto intermedio 14: Trifluoroacetato del éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-2-metil-pentanoico

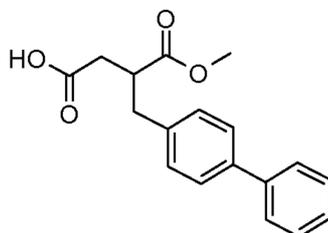


A una disolución con agitación de éster etílico del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-propiónico (3,11 g, 8,57 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade una disolución de 3,3-dimetil-N-((R)-1-metil-2-oxo-etil)-butilamida (J. Med. Chem. 41, 6 (1998) (1,35 g, 7,79 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna usando un gradiente de heptano al 10-50% /EtOAc proporcionando éster etílico del ácido (E)-(R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1,22 (d, $J=6,44$ Hz, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 6,51 (d, ancho, $J=7,45$ Hz, 1 H).

A continuación, se hidrogena una disolución de éster etílico del ácido (E)-(R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico (1,83 g, 7,11 mmol) en acetato de etilo (75 ml) sobre Pt al 10%/C (183 mg) a 1 atm durante 18 horas. Se filtra el catalizador a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante HPLC quiral produciendo éster etílico del ácido (2R,4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1,13 (t, 3H), 1,18 (m, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,81 (s, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,72 (m ancho, 1 H), 4,14 (m, 2H), 4,33 (m ancho, 1 H).

A continuación, se añade éster etílico del ácido (2R,4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico (142 mg, 0,548 mmol) a ácido trifluoroacético (5 ml). Tras 10 minutos, se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade cloruro de metileno y se elimina el disolvente a presión reducida proporcionando trifluoroacetato del éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-2-metil-pentanoico. Se usa este material directamente en la posterior reacción de acoplamiento.

25 Producto intermedio 15: Éster 1-metilico del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico



A una disolución de éster metílico del ácido (trifenilfosfaniliden)-acético (2,26 g, 6,77 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se le añade bromoacetato de t-butilo (1,32 g, 6,77 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna usando un gradiente de heptano al 80-100%/EtOAc produciendo éster 1-metilico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-succínico. EM 449,3 (M+1).

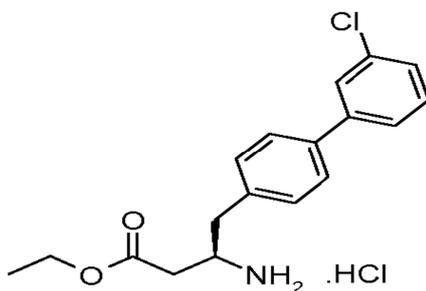
A continuación, se somete a reflujo una mezcla de éster 1-metilico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-succínico (700 mg, 1,561 mmol) y bifenil-4-carboxaldehído (278 mg, 1,419 mmol) en tolueno (20 ml) durante 4 días. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna usando un gradiente de heptano al 0-30%/EtOAc proporcionando éster 1-metilico del éster 4-terc-butílico

del ácido 2-[1-bifenil-4-il-met-(Z)-iliden]-succínico como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1,47 (s, 9H), 3,52 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,37 (t, 1 H), 7,46 (t, 4H), 7,62 (t, 4H), 7,89 (s, 1 H).

5 Se hidrogena una disolución de éster 1-metílico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-[1-bifenil-4-il-met-(Z)-iliden]-succínico (410 mg, 1,163 mmol) en acetato de etilo (20 ml) sobre Pt/C (40 mg) a 1 atm durante 18 horas. Se filtra el catalizador a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida proporcionando éster 1-metílico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico. Se separan los enantiómeros mediante HPLC quiral.

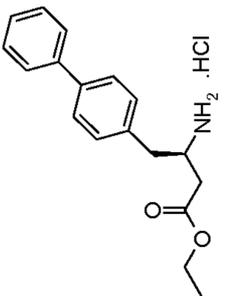
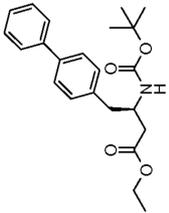
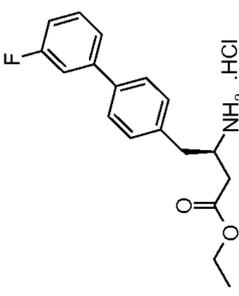
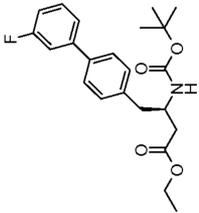
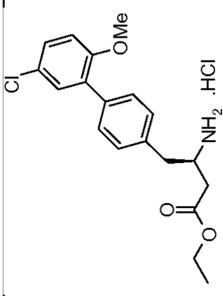
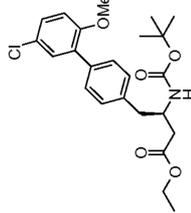
10 A continuación, se añade éster 1-metílico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico (160 mg, 0,451 mmol) a ácido trifluoroacético (5 ml). Tras 10 minutos, se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade cloruro de metileno y se elimina el disolvente a presión reducida proporcionando éster 1-metílico del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico. Se usa este material directamente en la posterior reacción de acoplamiento.

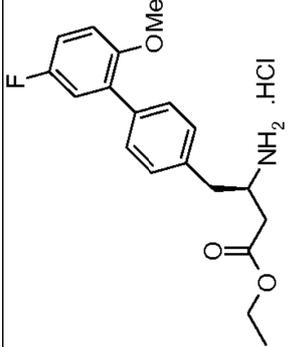
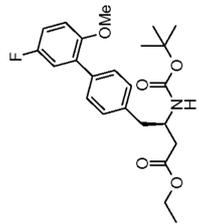
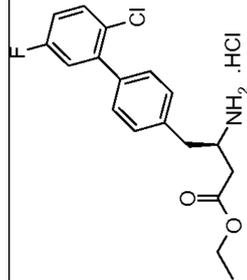
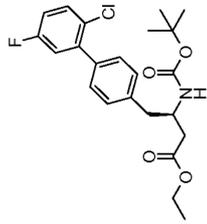
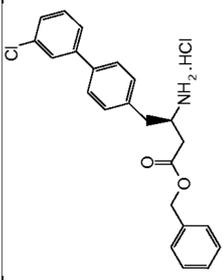
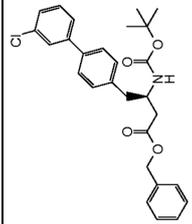
Producto intermedio 16-1: Síntesis de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo

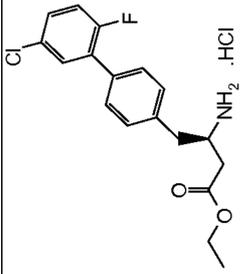
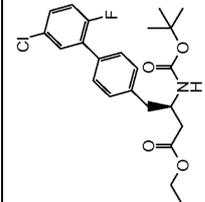


15 A (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (3,33 g, 7,97 mmol) se le añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (19,9 ml, 18,0 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 0,5 horas, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (2,90 g). Tiempo de retención de HPLC = 0,70 minutos (condición B); EM ($m+1$) = 318,26; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,24 (m, 3 H) 2,73 - 2,78 (m, 1 H) 2,84 - 2,91 (m, 1 H) 3,05 - 3,11 (m, 1 H) 3,50 - 3,54 (m, 1 H) 3,92 (a s, 1 H) 4,14 - 4,17 (m, 2 H) 7,29 - 7,53 (m, 8 H) 8,73 (s a, 3 H).

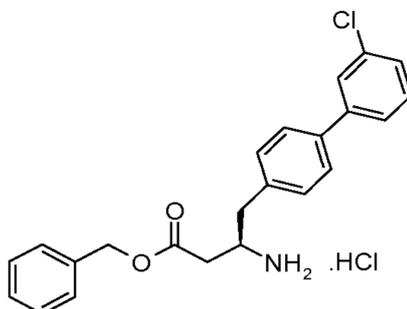
20 Se preparan los siguientes productos intermedios usando el procedimiento similar tal como se describe para el producto intermedio 16-1:

N.º del producto intermedio	Producto	Material de partida	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Producto intermedio 16-2	 <p>Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(bifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Producto intermedio 1</p>	HCl 4 M/1, 4-dioxano	0,89 min. (B)	284,1
Producto intermedio 16-3	 <p>Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-fluorobifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Producto intermedio 2-2</p>	HCl 4 M/1, 4-dioxano	0,94 min. (B)	302,1
Producto intermedio 16-4	 <p>Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Producto intermedio 2-3</p>	HCl 4 M/1, 4-dioxano	0,94 min. (B)	348,2

Producto intermedio 16-5	 <p>Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Producto intermedio 2-4</p>	HCl 4 M/1,4-dioxano	1,38 min. (A)	332,2
Producto intermedio 16-6	 <p>Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Producto intermedio 2-5</p>	HCl 4 M/1,4-dioxano	0,93 min. (B)	336,1
Producto intermedio 16-7	 <p>(R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-yl)butanoato de bencilo</p>	 <p>Producto intermedio 17-2</p>	HCl 4 M/1,4-dioxano	1,20 min. (B)	380,2

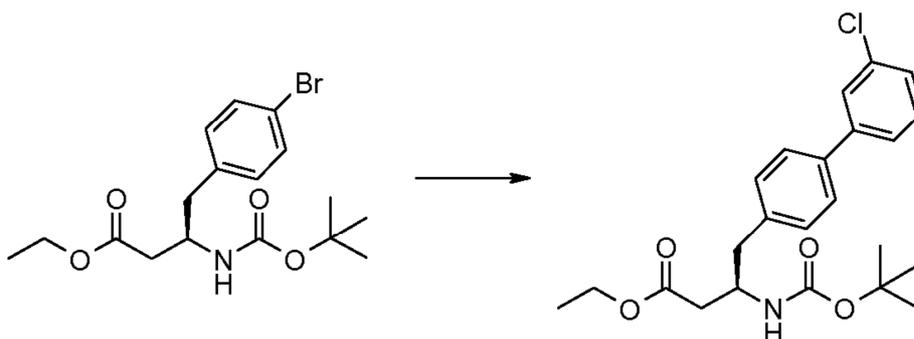
Producto intermedio 16-8	 <p>(R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-yl)butanoato de etilo</p>	 <p>Producto intermedio 2-6</p>	HCl 4 M/1,4-dioxano	0,88 min. (B)	336,1
--------------------------	---	---	---------------------	---------------	-------

Producto intermedio 16-7: Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo



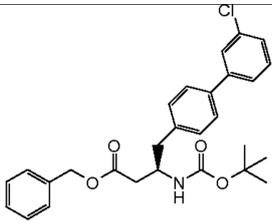
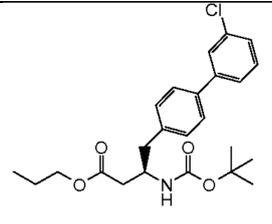
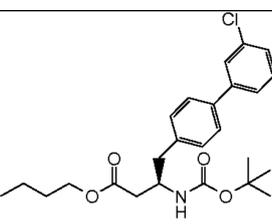
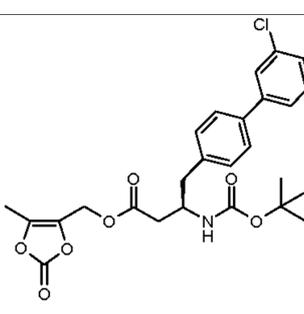
5 A (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (3,561 g, 7,42 mmol) se le añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (18,55 ml, 74,2 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 4 horas, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (3,11 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,07 minutos (condición B); EM (m+1) = 380,1; ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δppm 2,81 (A de ABX, Jab = 17,4 Hz, Jax = 4,5 Hz, 1 H) 2,93 (B de ABX, Jab = 17,4 Hz, Jbx = 7,6 Hz, 1 H) 3,03 - 3,09 (m, 1 H) 3,50 (dd, J = 4,9 y 13,5 Hz, 1 H) 3,98 (a s, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 7,24 - 7,22 (m, 9 H) 7,35 - 7,38 (m, 1 H) 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,48 - 7,49 (m, 1 H) 8,78 (a s, 3 H).

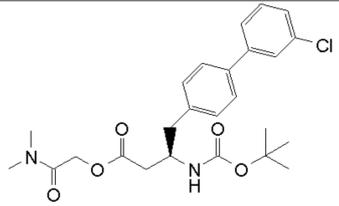
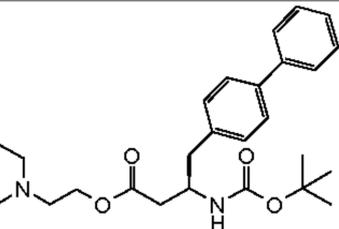
10 Producto intermedio 17-1: Síntesis de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo



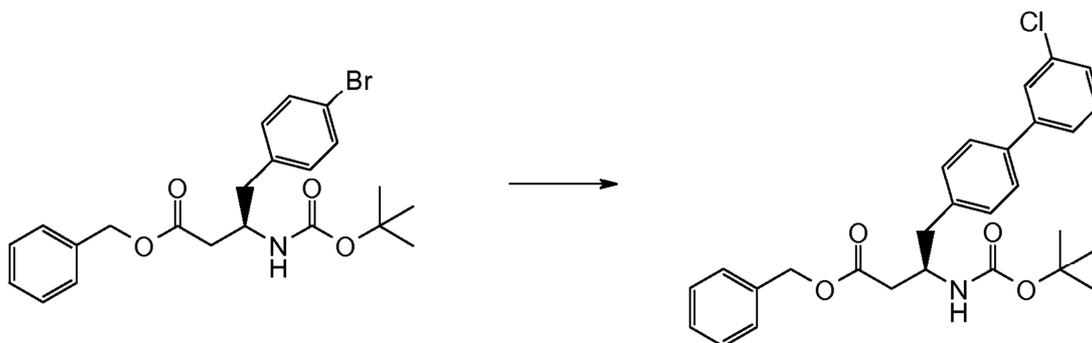
15 Se deja que una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (4,89 g, 12,66 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (2,97 g, 18,99 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,463 g, 1,266 mmol) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (12,66 ml, 25,3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se agite a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extingue con salmuera. Se separan las dos fases. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo de la fase acuosa. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 70:30) proporcionando (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (3,33 g); Tiempo de retención de HPLC = 1,44 minutos (condición B); EM (ES+) = 318,26 (m-BOC+2; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 2,47 (A de ABX, Jab = 15,8 Hz, Jax = 5,9 Hz, 1 H) 2,52 (B de ABX, Jab = 15,8 Hz, Jbx = 5,4 Hz, 1 H) 2,83 - 2,89 (m, 1 H) 2,95 - 3,00 (m, 1 H) 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,18 (a s, 1 H) 5,07 (a s, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 4 H) 7,43 - 7,51 (m, 3 H) 7,55 (a t, J = 1,8 Hz, 1 H). Se preparan los siguientes productos intermedios usando el procedimiento similar tal como se describe para el producto intermedio 17-1:

25

N.º del producto intermedio	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	EM (ES+; 100%)
Producto intermedio 17-2	 <p>(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilboronic, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., tolueno, 95°C	1,74 min. (B)	380,2 (m-BOC+2)
Producto intermedio 17-3	 <p>Éster propílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., tolueno, 95°C	1,66 min. (B)	432 (m+1)
Producto intermedio 17-4	 <p>Éster butílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2 M ac., tolueno, 95°C	1,73 min. (B)	446 (m+1)
Producto intermedio 17-5	 <p>Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(OAc) ₂ , dicitclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano, ácido 3-clorofenilborónico, K ₃ PO ₄ , tolueno, 95°C	1,53 min. (B)	502 (m+1)

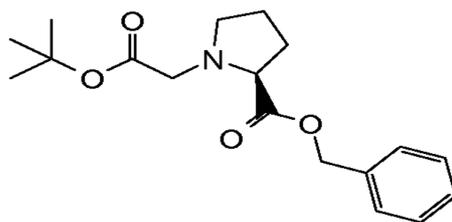
<p>Producto intermedio 17-6</p>	 <p>Éster dimetilcarbamoil-metilico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	<p>Pd(PPh₃)₄, ácido 3-clorofenilborónico, K₃PO₄, DMF, 95°C</p>	<p>1,51 min. (B)</p>	<p>475 (m+1)</p>
<p>Producto intermedio 17-7</p>	 <p>Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>	<p>Pd(PPh₃)₄, ácido 3-clorofenilborónico, K₃PO₄, DMF, 95°C</p>	<p>1,51 min. (B)</p>	<p>503 (m+1)</p>

Producto intermedio 17-2: (R)- 3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo



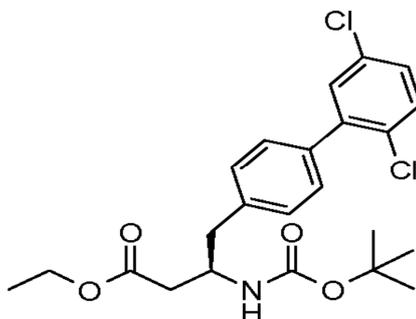
5 Se deja que una suspensión de proporcionar (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de bencilo (2,00 g, 4,46 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (1,046 g, 6,69 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,515 g, 0,446 mmol) y Na₂CO₃ ac (4,46 ml, 8,92 mmol) en tolueno (30 ml) se agite bajo nitrógeno a 95°C durante 19 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluye con salmuera y EtOAc. Se extraen los productos dos veces con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre 90 g de gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = de 100:0 a 65:35) proporcionando (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (1,03 g); Tiempo de retención de HPLC = 1,74 minutos (condición B); EM (ES+) = 380,2 (m-BOC+2; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 2,52 (A de ABX, Jab = 15,9 Hz, Jax = 5,8 Hz, 1 H) 2,58 (B de ABX, Jab = 15,9 Hz, Jbx = 5,6 Hz, 1 H) 2,81 - 2,98 (m, 2 H) 4,19 (a s, 1 H) 5,07 (brd, 1 H) 5,12 (A de AB, J = 12,3 Hz, 1 H) 5,17 (A de AB, J = 12,3 Hz, 1 H) 7,20 - 7,22 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 7 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,53 - 7,54 (m, 1 H).

15 Producto intermedio 18: Síntesis de (S)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo



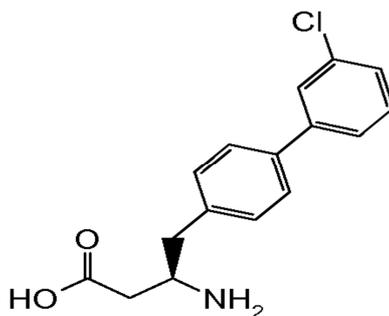
5 A una suspensión de clorhidrato de (S)-pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (700 mg, 2,90 mmol) y K_2CO_3 (1201 mg, 8,69 mmol) en DMF (7 ml), se le añade bromoacetato de t-butilo (0,535 ml, 3,62 mmol). Tras la agitación durante 71 horas, se añade K_2CO_3 acuoso (1,5 g de K_2CO_3 / 40 ml de H_2O) a la mezcla de reacción. Se extraen los productos con EtOAc. Se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra, y se concentra proporcionando (S)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (458 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1,38 minutos (condición D); EM (m+1) = 320,2; 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,81 - 2,03 (m, 3 H) 2,13 - 2,14 (m, 1 H) 2,82 - 2,88 (m, 1 H) 3,13 - 3,17 (m, 1 H) 3,46 (A de AB, J = 17,3 Hz, 1 H) 3,49 (B de AB, J = 17,3 Hz, 1 H) 3,73 (dd, J = 8,8 y 4,8 Hz, 1 H) 5,15 (A de AB, J = 12,4 Hz, 1 H) 5,17 (B de AB, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 5 H).

Producto intermedio 19: Síntesis de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de etilo



15 Se deja que una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo (1,005 g, 2,60 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (0,745 g, 3,90 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,301 g, 0,260 mmol) y Na_2CO_3 2 M acuoso (2,60 ml, 5,20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agite a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con salmuera. Se separan las dos fases. Se extraen los productos dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) de la fase acuosa. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 70:30) proporcionando (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de etilo (1,09 g); Tiempo de retención de HPLC = 1,50 minutos (condición B); EM (ES+) = 352,00 (m-BOC+2; 100%); 1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 2,45 - 2,58 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,20 (a s, 1 H) 5,06 - 5,08 (m, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 3 H) 7,31 - 7,40 (m, 4 H).

Producto intermedio 20: Síntesis de clorhidrato del ácido (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico

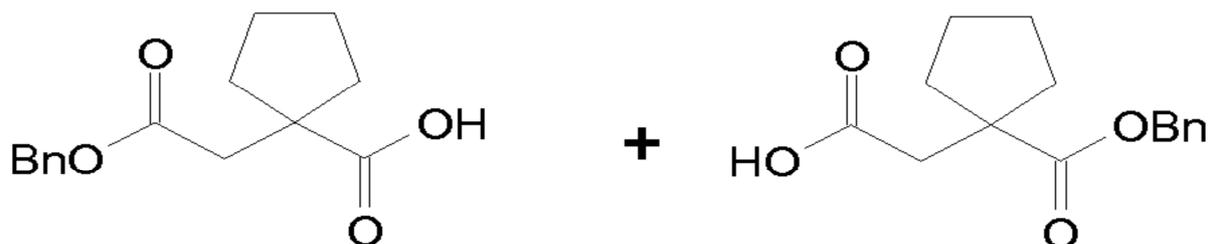


25 Se deja que una disolución de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de bencilo (152 mg, 0,317 mmol) y NaOH 1 M acuoso (1,583 ml, 1,583 mmol) en un disolvente mezclado de MeOH (0,3 ml) y THF (3 ml) se agite durante 2 horas. Se extingue la reacción con HCl 1 M acuoso (2,5 ml). Se extraen los productos con EtOAc. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra proporcionando producto en bruto.

Al producto en bruto, se le añade una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,583 ml, 6,33 mmol). Tras la agitación durante 1 h, se recoge el sólido precipitado, y se seca a presión reducida proporcionando

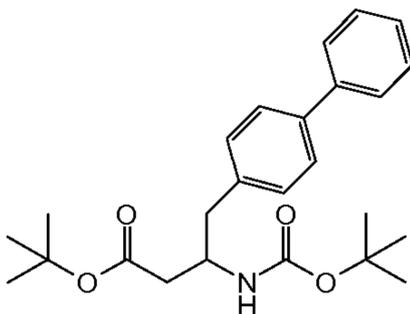
5 Clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (60,2 mg) como um sólido blanco; Tiempo de retención de HPLC = 0,52 minutos (condición B); EM (m+1) = 290,22; ¹H-RMN (400 MHz, CD3OD δ ppm 2,58 - 2,74 (m, 2 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,80 - 3,85 (m, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 4 H) 7,54 - 7,57 (m, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 3 H).

Producto intermedio 21: Síntesis de una mezcla de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético



10 Se deja que una disolución de 2-oxaesp[iro[4,4]nonan-1,3-diona (3 g, 19,46 mmol) y alcohol bencílico (2,023 ml, 19,46 mmol) en tolueno (2 ml) se agite a 100°C durante 19 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentra proporcionando mezcla 6:1 de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético (4,89 g); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,60 - 1,78 (m, 6 H) 2,19 - 2,24 (m, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 5,11 (s, 2 H, isómero mayor) 5,13 (s, 2 H, isómero menor) 7,30 - 7,37 (m, 5 H).

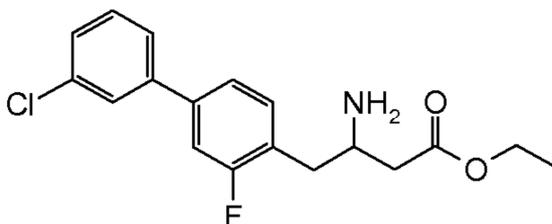
15 Producto intermedio 22: Síntesis de 4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo



20 Se deja que una disolución de ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (250 mg, 0,703 mmol), tBuOH (0,135 ml, 1,407 mmol), EDCI (270 mg, 1,407 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (86,0 mg, 0,704 mmol) en DCM (7 ml) se agite a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 62 horas. Se extingue la reacción con agua, y se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando 4-(bifenil-4-il)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (110 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1,77 minutos (condición B); EM (ES+) = 412,1 (m+1) 300,0 (m-tBux2+3; 100%); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,36 (A de ABX, Jab = 15,5 Hz, Jax = 6,2 Hz, 1 H) 2,44 (B de ABX, Jab = 15,5 Hz, Jbx = 5,6 Hz) 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 4,11 - 4,17 (m, 1 H) 5,08 - 5,10 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 3H) 7,41 - 7,44 (m, 2 H) 7,51-7,58 (m, 4 H).

25

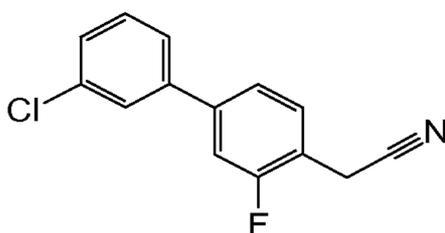
Producto intermedio 23: Síntesis de 3-amino-4-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo



Se calienta una suspensión de zinc (479 mg, 7,33 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,032 ml, 0,366 mmol) en THF (8 ml) a

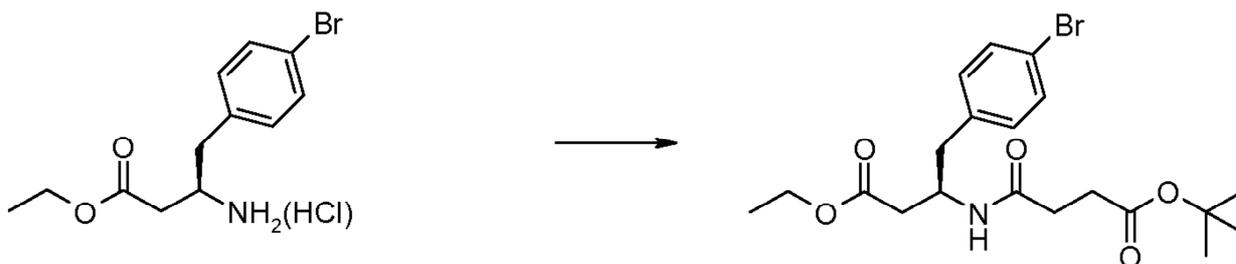
70°C bajo nitrógeno entonces se añade pocas gotas de bromoacetato de etilo. Tras la agitación durante 20 min, se añade una disolución de 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo (300 mg, 1,221 mmol) en THF (2 ml) en una porción. Se añade gota a gota el bromoacetato restante a lo largo de 50 min (cantidad total de bromoacetato de etilo: 4,88 mmol). Tras la agitación durante 15 min en la misma temperatura, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añaden triacetoxiborohidruro de sodio (2588 mg, 12,22 mmol) y AcOH (8 ml). Se deja que la mezcla de reacción se agite durante 13 horas, y se concentra proporcionando producto en bruto. Se diluye el producto en bruto con EtOAc, y se añade Na₂CO₃ 2 M acuoso para ser pH de 10. Se extraen los productos con EtOAc. Se seca la fase orgánica sobre K₂CO₃, se filtra, y se concentra proporcionando producto en bruto. Se purifica el residuo resultante mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 20%/agua (NH₄OH al 0,1%) a MeCN al 100% proporcionando 3-amino-4-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo (148 mg) como aceite naranja; Tiempo de retención de HPLC = 0,85 minutos (condición B); EM (m+1) = 336,13; ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,36 (A de ABX, Jab = 15,9 Hz, Jax = 8,8 Hz, 1 H) 2,52 (B de ABX, Jab = 15,9 Hz, Jbx = 4,0 Hz, 1 H) 2,71 - 2,76 (m, 1 H) 2,82 - 2,87 (m, 1 H) 3,51 - 3,57 (m, 1 H) 4,15 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 7,24 - 7,39 (m, 5 H) 7,42 - 7,44 (m, 1 H) 7,54 - 7,55 (m, 1 H).

15 Producto intermedio 24: Síntesis de 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo



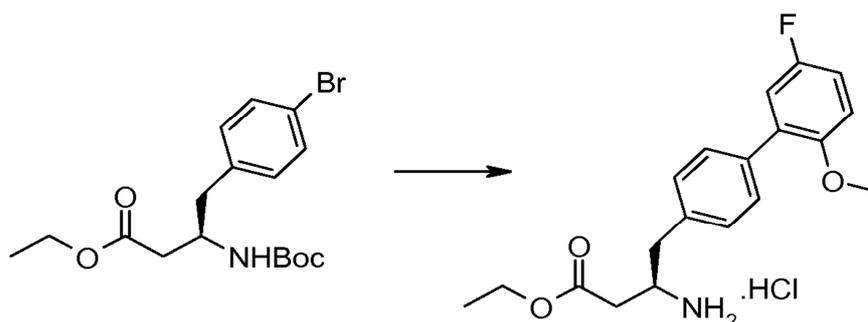
Se deja que una suspensión de cianuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (3,50 g, 16,35 mmol), ácido 3-clorobencenoborónico (2,68 g, 17,17 mmol), Pd(OAc)₂ (0,110 g, 0,491 mmol), K₂CO₃ (5,65 g, 40,9 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (5,80 g, 17,99 mmol) en agua (14 ml) se agite bajo nitrógeno a 70°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. Se separan las dos fases. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/ EtOAc = de 100:0 a 70:30) proporcionando 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo (3,52 g); Tiempo de retención de HPLC = 1,17 minutos (condición B); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,81 (s, 2 H) 7,29 - 7,45 (m, 5 H) 7,50 - 7,55 (m, 2 H).

25 Producto intermedio 25: (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo



A una disolución de ácido 4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (2,38 g, 13,64 mmol) en DMF (30 ml) y se le añade DCM (30 ml) clorhidrato de (R)-3-amino-4-(4-bromofenil)butanoato de etilo (4 g, 12,4 mmol), HATU (5,19 g, 13,64 mmol), y TEA (6,91 ml, 49,6 mmol). Tras la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se extingue la reacción con H₂O, y se diluye el producto en bruto con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a presión reducida proporcionando (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (4,0 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,70 minutos (condición A); EM (m+1) = 444,1.

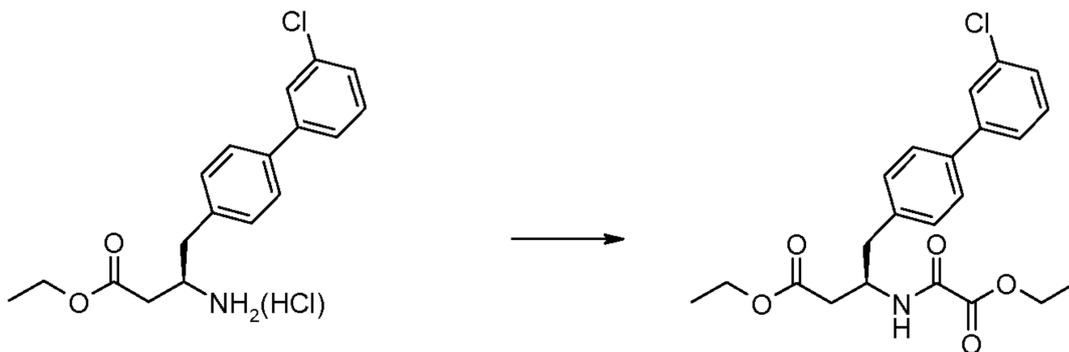
Producto intermedio 26: Sal de clorhidrato del éter etílico del ácido (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-butírico



5 A una disolución de (R)-4-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo, (3,12 g, 8,08 mmol), y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (2,2 g, 12,93 mmol) en tolueno (52 ml) se le añade aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,66 g, 0,81 mmol) y Na_2CO_3 2 M ac. (8,1 ml, 16,16 mmol). Tras la agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 4 horas, se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y entonces se extingue con agua helada. Se diluye el producto en bruto con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = de 100:0 a 50:50) proporcionando (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo (2,86 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,80 minutos (condición A); EM (m+1) = 432,2; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,45 - 2,65 (m, 2 H) 2,83 - 2,94 (m, 1 H) 2,94 - 3,09 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 4,24 - 4,33 (m, 1 H) 5,11 (s a, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 7,00 (dd, J=7,8, 3,3 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=9,2, 3,2 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=7,8 Hz, 2 H)

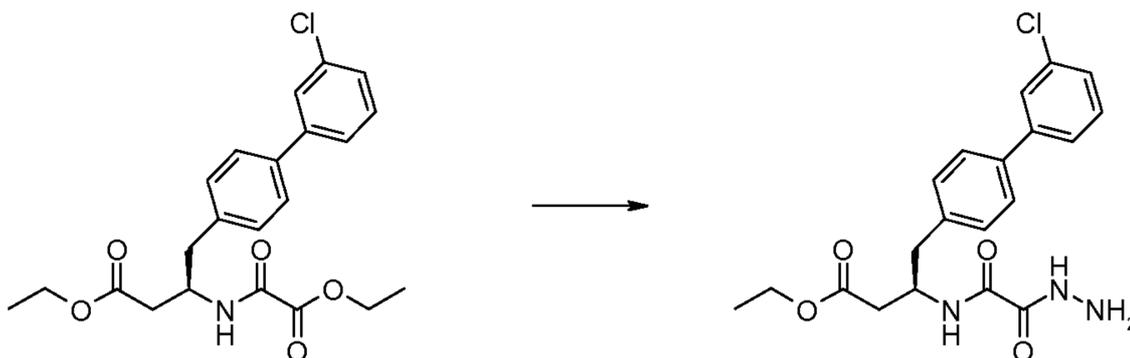
15 Se agita una disolución de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo, (2,86 g, 6,62 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (33,1 ml, 132 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando sal de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de etilo (2,44 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,46 minutos (condición A); EM (m+1) = 332,3; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (t, J=6,4 Hz, 3 H) 2,66 - 2,77 (m, 1 H) 2,78 - 2,91 (m, 1 H) 2,94 - 3,10 (m, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,96 (m, 1 H) 4,07 (q, J=6,8 Hz, 2 H) 6,77 - 6,84 (m, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H) 7,23 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 8,64 (s a, 2 H)

20 Producto intermedio 27: (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de etilo



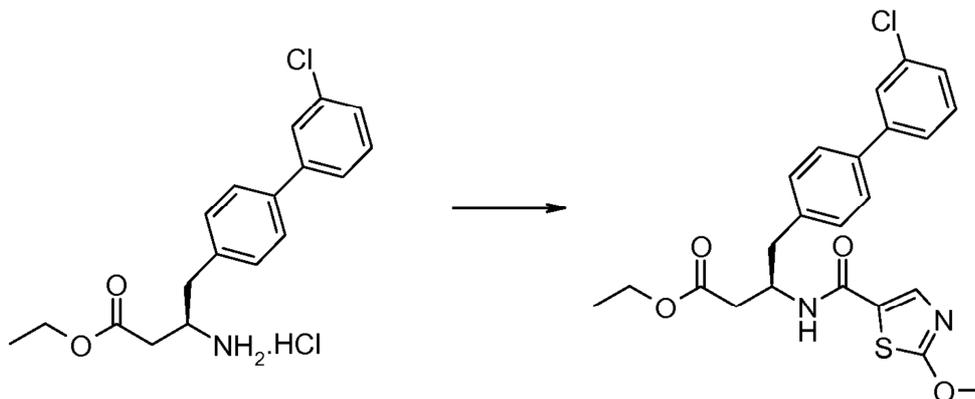
25 A una disolución de clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (500 mg, 1,57 mmol) en DMF (11 ml) se le añade TEA (0,23 ml, 1,65 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,18 ml, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se extingue la reacción con H_2O , y se diluye el producto en bruto con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = de 70:30 a 50:50) proporcionando (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de etilo (550 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,88 minutos (condición A); EM (m+1) = 418,3

30 Producto intermedio 28: (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de etilo



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

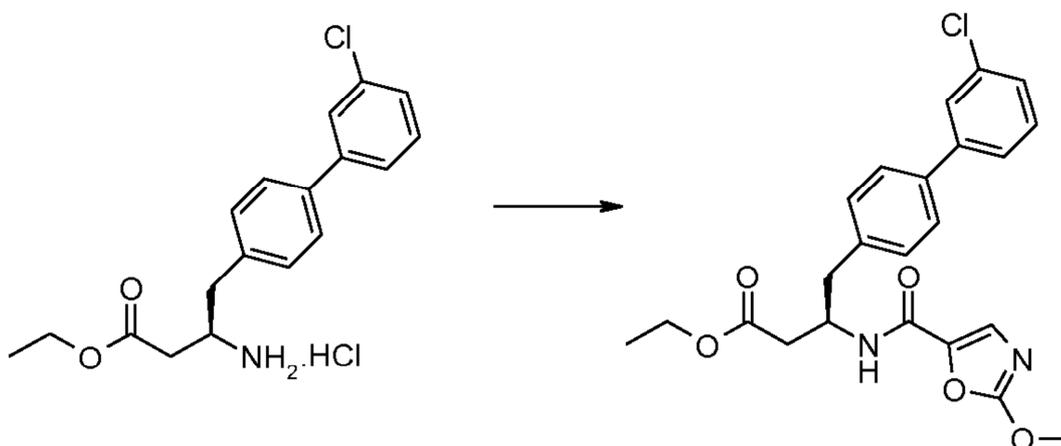
Producto intermedio 29: (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de etilo



10 A una disolución de ácido 2-metoxitiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (160 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) se le añade HATU (207 mg, 0,55 mmol) y TEA (276 mg, 2,73 mmol). Se agita el producto en bruto a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutraliza el producto en bruto con HCl 1 N y se diluye en agua y EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. Se purifica el producto en bruto a través de cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30%/heptano a EtOAc al 70%/heptano proporcionando (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de etilo (170 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,97 minutos (condición D); EM (m+1) = 459,1. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,49 - 2,69 (m, 2 H) 2,93 (dd, J=13,6, 8,1 Hz, 1 H) 3,10 (dd, J=13,5, 6,2 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 4,00-4,15 (m, 2 H) 4,53 - 4,69 (m, 1 H) 6,78 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,35 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,44 (dt, J=7,6, 1,5 Hz, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 3 H) 7,55 (t, J=1,8 Hz, 1 H).

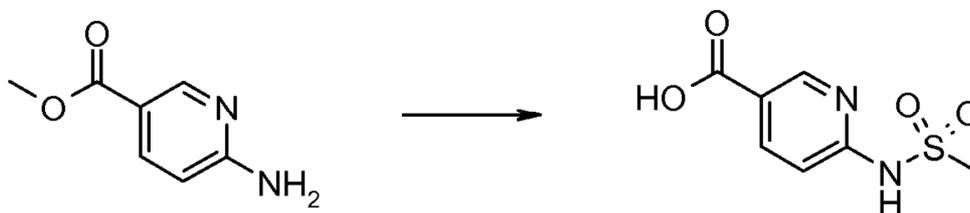
15

Producto intermedio 30: (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de etilo



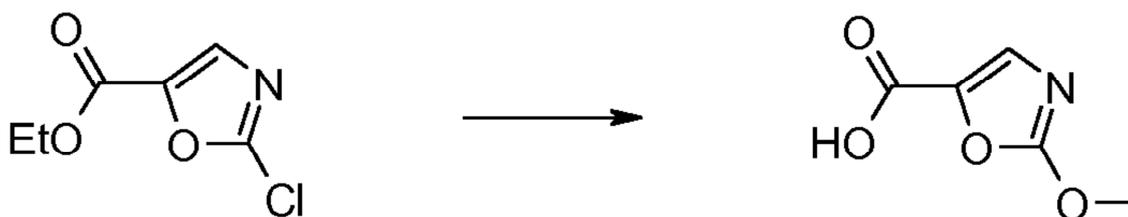
5 A una disolución de ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico, producto intermedio 16, (98 mg, 0,69 mmol) y clorhidrato de (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de etilo (210 mg, 0,57 mmol) en DMF (10 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml) se le añade HATU (272 mg, 0,72 mmol) y TEA (0,50 ml, 3,58 mmol). Se agita el producto en bruto a temperatura ambiente durante 2 h. Se extingue el producto en bruto con agua y se diluye en EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua 3X, salmuera, se seca sobre MgSO₄ se filtra, y se concentra. Se purifica el producto en bruto a través de cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30%/heptano a EtOAc al 70%/heptano proporcionando (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de etilo (122 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,89 minutos (condición A); EM (m+1) = 443,2; ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,94 (dd, 1 H), 3,08 (dd, J=13,6, 6,3 Hz, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 4,14 - 4,23 (m, 2 H), 4,60 - 4,71 (m, 1 H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 3 H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 7,55 (t, J=1,6 Hz, 1 H).

Producto intermedio 31: Ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico



15 A una disolución de 6-aminonicotinato de metilo (1,0 g, 6,57 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) con TEA (0,96 ml, 6,90 mmol) enfriada en un baño con hielo se le añade MsCl (0,54 ml, 6,90 mmol) lentamente. Se deja que el producto en bruto se agite a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se concentra el producto en bruto. Se disuelve el producto en bruto en MeOH (20 ml) y al producto en bruto se le añade NaOH 1 N (30 ml, 30 mmol). Se agita el producto en bruto a temperatura ambiente durante 18 h. Se extingue el producto en bruto con HCl 1 N (32 ml, 32 mmol). Se concentra el producto en bruto para eliminar MeOH y se elimina alguna agua también. Se diluye el producto en bruto en CH₂Cl₂ y se basifica con NaOH 1 N (30 ml). Se extrae la fase ac. con CH₂Cl₂. Se acidifica la fase ac. con HCl concentrado para llevar el PH a 1 a través de un indicador de papel de PH. Se diluye el producto en bruto en EtOAc y se extrae la fase ac. con EtOAc. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra proporcionando ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico (421 mg) como un sólido amarillo. Tiempo de retención de HPLC = 0,40 minutos (condición D); EM (m+1) = 217,2.

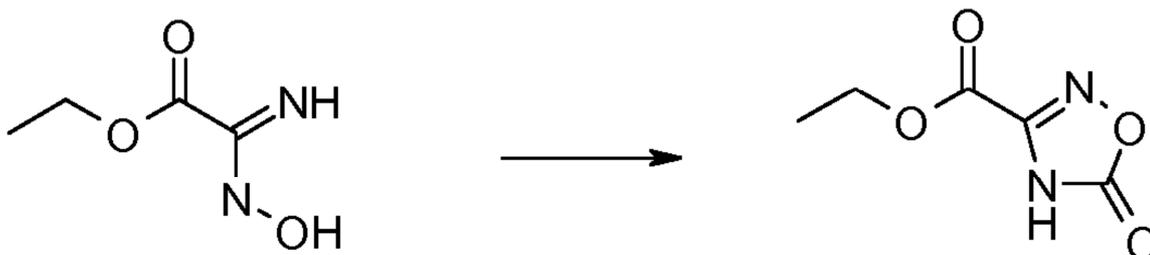
Producto intermedio 32: Ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico



A una disolución de 2-clorooxazol-5-carboxilato de etilo (510 mg, 2,90 mmol) en MeCN anhidro (10 ml) y MeOH anhidro (10 ml) se le añade NaOMe (628 mg, 11,62 mmol). Se agita a reflujo el producto en bruto durante 2 h. A este

producto en bruto se le añade MeOH adicional. Se somete a reflujo el producto en bruto durante otras 4 h. Se concentra el producto en bruto y se disuelve de nuevo en MeOH (10 ml). A este producto en bruto se le añade NaOH 1 N (10 ml). Se agita el producto en bruto a temperatura ambiente durante 3 h. Se extingue el producto en bruto con HCl concentrado, se ajusta el PH a 7 a través de un indicador de papel de PH. Se concentra el producto en bruto y se diluye en agua. Se acidifica la fase ac. con HCl concentrado y se diluye en EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra proporcionando ácido 2-metoxiazol-5-carboxílico (290 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,58 minutos (condición D); EM (m+1) = 144,0.

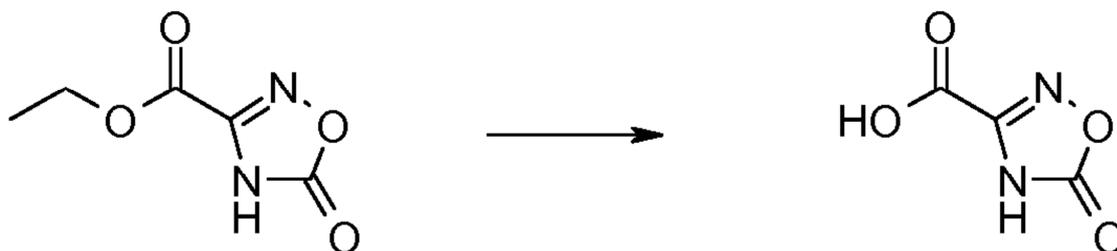
Producto intermedio 33: 5-Oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



10 A una disolución de 2-(hidroxiamino)-2-iminoacetato de etilo (2 g, 15,14 mmol) en dioxano (15,00 ml) se le añade CDI (2,7 g, 16,65 mmol) y DBU (2,5 ml, 16,65 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora a 80°C, se extingue la reacción con HCl 1 N, y se diluye el producto en bruto con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2,4 g). Tiempo de retención de HPLC = 0,72 minutos (condición D); EM 159,1

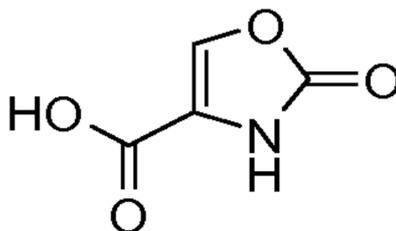
15 (M+1).

Producto intermedio 34: Ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico



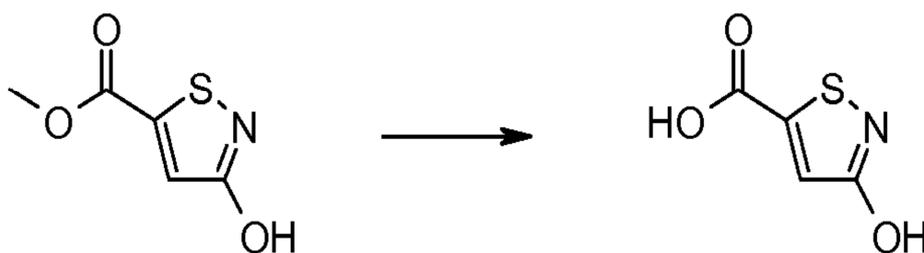
20 A una disolución de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo en bruto (2,4 g, 15,14 mmol) en MeOH (2 ml) se le añade NaOH 1 N acuoso (4 ml, 4 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 5 horas a temperatura ambiente se extingue la reacción con HCl 1 N (5 ml, 5 mmol), se concentra el producto en bruto a presión reducida para eliminar MeOH. Se diluye el producto en bruto con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1,9 g).

Producto intermedio 35: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico



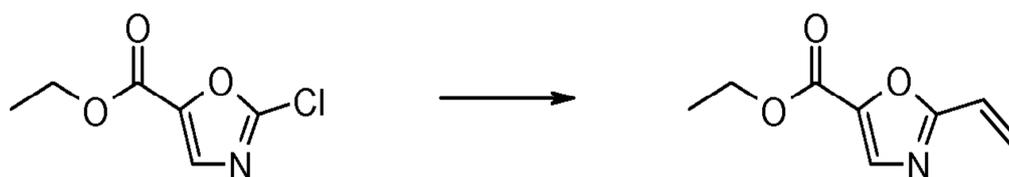
25 Se prepara este producto intermedio según: Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108.

Producto intermedio 36: Ácido 3-hidroxiisotiazol-5-carboxílico



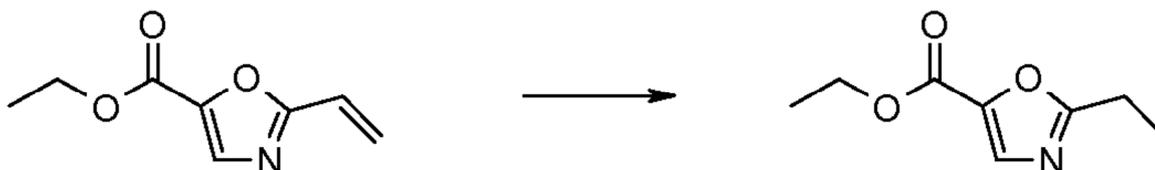
5 A una disolución de 3-hidroxiisotiazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,73 mmol) en MeOH (2 ml) se le añade NaOH 1 N (6 ml, 6 mmol). Tras la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra el producto en bruto a presión reducida para eliminar MeOH y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando ácido 3-hidroxiisotiazol-5-carboxílico (250 mg).

Producto intermedio 37: 2-Viniloxazol-5-carboxilato de etilo



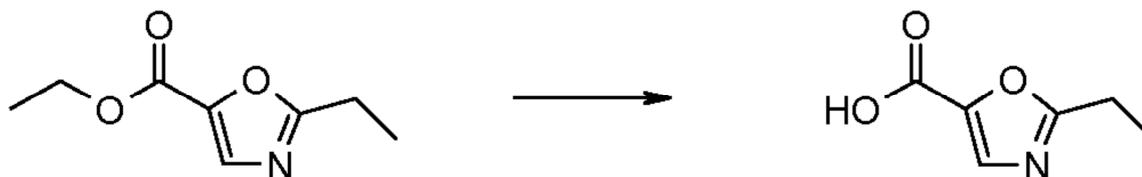
10 A una disolución de tributil(vinil)estano (1,1 ml, 3,83 mmol) y 2-cloro-5-oxazol-5-carboxilato de etilo (546 mg, 3,11 mmol) en dioxano (37 ml) se le añade Pd(PPh₃)₂Cl₂ (222 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y entonces se extingue con H₂O. Se diluye el producto en bruto con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc = de 90:10 a 80:20) proporcionando 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,39 minutos (condición B); EM (m+1) = 168,2; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ ppm 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 4,38 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 5,88 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=17,7 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J=17,6, 11,2 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H)

Producto intermedio 38: 2-Etiloxazol-5-carboxilato de etilo



20 A una disolución de 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg, 2,81 mmol) en MeOH (7 ml) se le añade Pd al 10% en peso/C (100 mg, 0,094 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora, se filtra el producto en bruto para eliminar Pd/C. Se recoge el filtrado y se concentra proporcionando 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,09 minutos (condición A); EM (m+1) = 170,3; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD δ ppm 1,35 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,87 (q, J=7,7 Hz, 2 H) 4,35 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H)

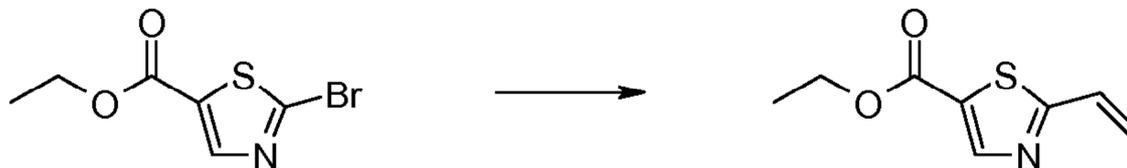
Producto intermedio 39: Ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico



30 A una disolución de 2-etiloxazol-5-carboxilato (470 mg, 2,81 mmol) en MeOH (10 ml) se le añade NaOH 1 N (6 ml, 6 mmol). Tras la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentra el producto en bruto a presión reducida para eliminar MeOH y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄,

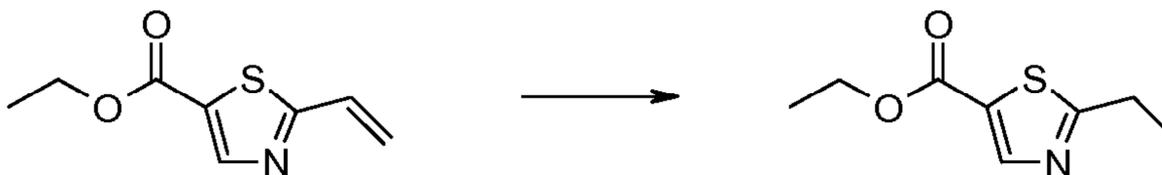
se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico (244 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,36 (t, $J=7,7$ Hz, 3 H) 2,89 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H) 5,15 (s a, 1 H) 7,69 (s, 1 H)

Producto intermedio 40: 2-Viniltiazol-5-carboxilato de etilo



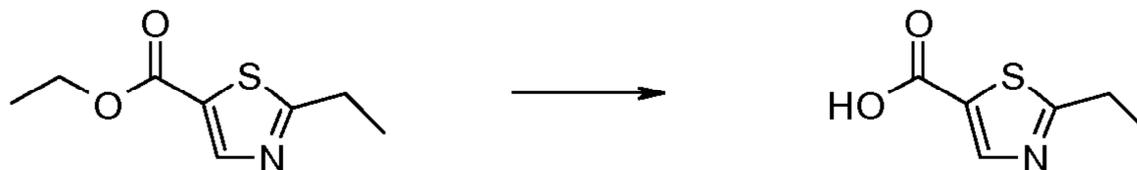
- 5 A una disolución de tributil(vinil)estano (0,92 ml, 3,14 mmol) y 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (0,38 ml, 2,54 mmol) en dioxano (33 ml) se le añade $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$ (182 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y entonces se extingue con H_2O . Se diluye el producto en bruto con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc = de 90:10 a 80:20) proporcionando 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo (418 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,45 minutos (condición B); EM ($m+1$) = 184,1; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,37 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 4,35 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 5,71 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H) 6,24 (d, $J=17,4$ Hz, 1 H) 6,93 (dd, $J=17,4, 10,9$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H)

Producto intermedio 41: 2-Etiltiazol-5-carboxilato de etilo



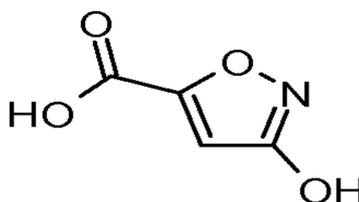
- 15 A una disolución de 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 2,18 mmol) en MeOH (7 ml) se le añade Pd al 10% en peso/C (267 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. Tras la agitación a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora, se filtra el producto en bruto para eliminar Pd/C. Se concentra el filtrado proporcionando 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (404 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,60 minutos (condición B); EM ($m+1$) = 186,3; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,35 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H) 1,39 (t, $J=7,20$ Hz, 2 H) 3,07 (q, $J=7,58$ Hz, 2 H) 4,35 (q, $J=7,16$ Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H)

Producto intermedio 42: Ácido 2-etiltiazol-5-carboxílico



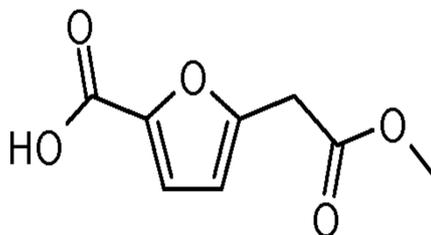
- 25 A una disolución de 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 2,159 mmol) en MeOH (10 ml) se le añade NaOH 1 N (6 ml, 6 mmol) Tras la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentra el producto en bruto a presión reducida para eliminar MeOH. Se diluye el producto en bruto con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando ácido 2-etiltiazol-5-carboxílico (282,4 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,78 minutos (condición D); EM ($m+3$) = 160,4; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,40 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H) 3,07 (q, $J=7,6$ Hz, 2 H) 5,08 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H).

- 30 Producto intermedio 43: Ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



A una disolución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 mg, 2,0 mmol) en metanol (7 ml) se le añade NaOH 1 N (4,0 ml, 4,0 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añaden 4,0 ml de HCl 1 N al residuo. Se liofiliza la disolución resultante proporcionando el producto que se usa cuando está en las posteriores reacciones.

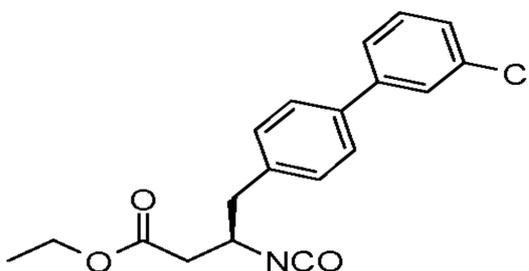
5 Producto intermedio 44: Ácido 5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carboxílico



10 A una disolución de éster metílico del ácido 5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en metanol (5 ml) se le añade NaOH 1 N (2,78 ml, 2,78 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añaden 2,78 ml de HCl 1 N al residuo. Se liofiliza la disolución resultante proporcionando ácido 5-carboximetil-furan-2-carboxílico.

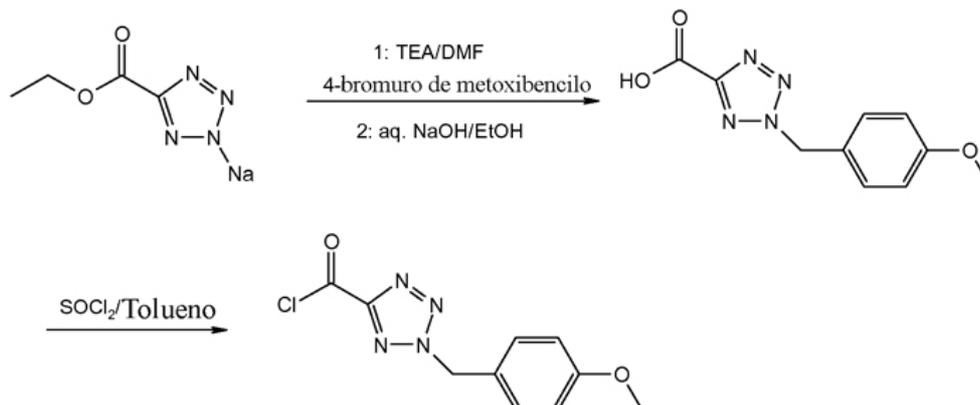
15 A continuación, a una disolución del diácido (220 mg, 1,29 mmol) anterior en metanol (8 ml) se le añade resina Amberlyst-15 (50 mg) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra la resina y se elimina el disolvente a presión reducida proporcionando el producto que se usa cuando está en las posteriores reacciones. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,45 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H), 10,17 (s, ancho, 1 H).

Producto intermedio 45: Éster etílico del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-isocianato-butírico



20 A una mezcla con agitación de manera vigorosa de bicarbonato de sodio acuoso al 8% (3 ml) y cloruro de metileno (3 ml) a 0°C se le añade trifosgeno (28,1 mg, 0,095 mmol) y se agita la mezcla a 0°C durante 5 minutos entonces se añade el producto intermedio 17-1 (100 mg, 0,284 mmol) y se continua la agitación durante 15 minutos adicionales. Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente a presión reducida proporcionando el compuesto del título. Se usa esto cuando está en las posteriores reacciones.

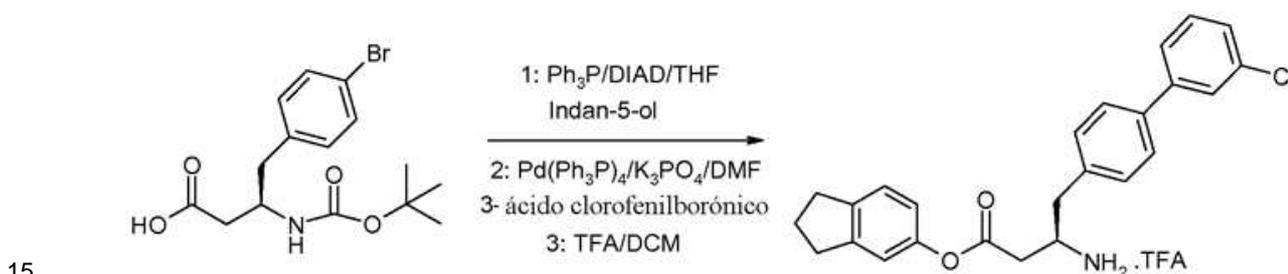
Producto intermedio 46: Cloruro de 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonilo



5 A una disolución de sal de sodio del éster etílico del ácido 1 H-tetrazol-5-carboxílico (500 mg, 3,05 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añade cloruro de 4-metoxibencilo (747 ml, 5,48 mmol) y TEA (1500 ml, 10,76 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se le añade agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc del 10% al 30%/heptano). A una disolución del residuo purificado en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente se le añade NaOH (2 ml, 2,000 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 1 hora, se concentra la mezcla a presión reducida para eliminar EtOH y se extrae con EtOAc tras acidificarse a pH <5. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico.

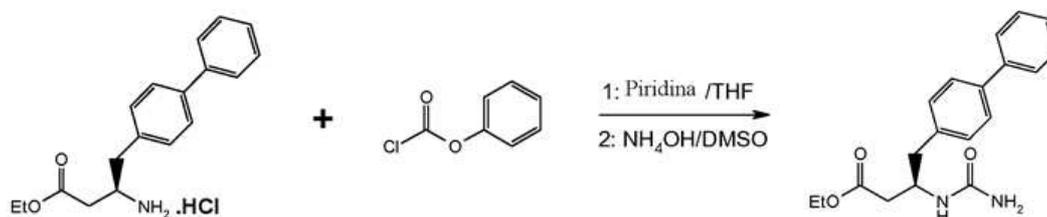
A continuación, a una mezcla de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente se le añade SOCl₂ (1 ml, 13,70 mmol) y se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se usa sin purificación adicional.

Producto intermedio 47: Éster indan-5-ílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



20 A una suspensión de ácido boc-(R)-3-amino-4-(4-bromo-fenil)-butanoico (500 mg, 1,396 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente se le añade 5-indanol (187 mg, 1,396 mmol) y PH₃P (403 mg, 1,535 mmol). A la mezcla en baño con hielo se le añade DIAD (0,326 ml, 1,675 mmol) y se agita la mezcla a partir de baño con hielo a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la reacción a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (EtOAc del 5% al 20%/heptano) proporcionando 450 mg de sólido. A una disolución del sólido obtenido (200 mg, 0,422 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añade ácido 3-clorofenilborónico (79 mg, 0,506 mmol), fosfato de tripotasio (134 mg, 0,632 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (48,7 mg, 0,042 mmol). Se agita la reacción a 100°C durante la noche. Se extingue la reacción mediante salmuera y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc del 5% al 30%/heptano). Al residuo obtenido (143 mg, 0,283 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se le añade TFA (1 ml, 12,98 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la mezcla proporcionando la sal en bruto que se usa directamente sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1,27 minutos (condición B); EM (m+1) = 406.

30 Producto intermedio 48: Éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-ureido-butírico

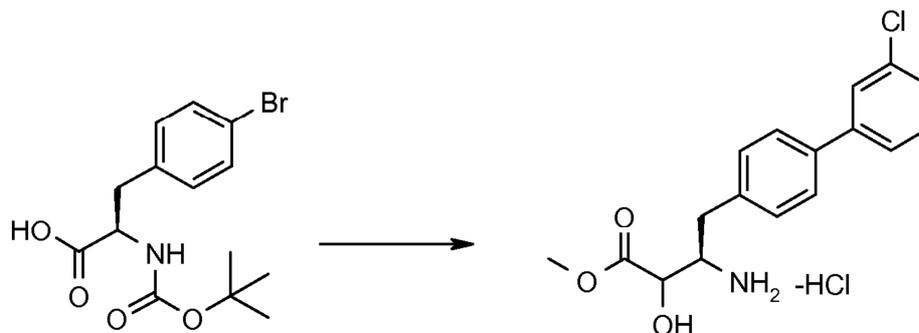


35 A una suspensión de éster etílico del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (200 mg, 0,625 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió cloroformiato de fenilo (0,087 ml, 0,688 mmol) y piridina (0,126 ml, 1,563 mmol). Se agita la mezcla a 0°C durante 5 min entonces se calienta hasta temperatura ambiente. LCMS monitoriza la reacción hasta que se completa. Se extrae la reacción con EtOAc. Se lava la fase orgánica combinada con HCl 1 N, H₂O, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra proporcionando el residuo en bruto.

40 A continuación, a una disolución del residuo obtenido (0,252 g, 0,625 mmol) en DMSO (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añade hidróxido de amonio (0,027 ml, 0,688 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente. 30 min LCMS mostró el producto deseado pequeño con material de partida grande lo más se añade hidróxido de amonio y se agita la reacción a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completa la reacción. Se extrae la reacción con EtOAc. Se lava la fase orgánica combinada con H₂O HCl 1 N, H₂O NaOH 1 N y salmuera y se seca

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (EtOH del 2% al 6%/DCM) proporcionando éster etílico del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-ureido-butírico (169 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,04 minutos (condición B); EM (m+1) = 327.

Producto intermedio 49: Clorhidrato del éster metílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico



5

Se someten a reflujo ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (4,0 g, 11,6 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (2,36 g, 15,11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,067 g, 0,058 mmol) y disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (8,0 ml) en 1,2-dimetoxietano (70 ml) durante 2,5 h bajo atmósfera de N₂. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con HCl 1 M y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, DCM/MeOH al 10% en DCM = de 100:0 a 0:100), proporcionando ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (conteniendo impurezas). Tiempo de retención de HPLC = 1,56 minutos (condición A); EM (m+1) = 376.

10

Se disuelve esto en 1, 2-dimetoxietano (40 ml) y se añaden Et₃N (1,46 ml, 10,5 mmol) y cloroformiato de etilo (1,00 ml, 10,5 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 0,5 h, se elimina el precipitado resultante mediante filtración. Al filtrado se le añade lentamente NaBH₄ (0,44 g, 11,6 mmol) en H₂O (5 ml). Tras agitarse durante 2 h, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con H₂O y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando éster terc-butílico del ácido [(R)- 2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroximetil-etil]-carbámico (2,8 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,26 minutos (condición A); EM (m+1-Boc) = 262. 1 H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1,43 (s, 9 H), 2,90 (d, 2 H, J = 7,33 Hz), 3,60 (dd, 1 H, J = 5,05, 10,86 Hz), 3,72 (dd, 1 H, J = 3,79, 11,12 Hz), 3,91 (sa, 1 H), 4,75 (sa, 1 H), 7,29-7,34 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H, J = 7,83 Hz), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,08 Hz), 7,57 (t, 1 H, J = 1,77 Hz).

15

20

A continuación, a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroximetil-etil]-carbámico (2,0 g, 5,53 mmol) en DCM (30 ml) se le añade periodinano de Dess-Martin (2,81 g, 6,63 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con disolución acuosa de NaHCO₃ saturado y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-formil-etil]-carbámico (1,05 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,27 minutos (condición A); EM (m+1) = 360.

25

30

Se disuelve esto en MeOH (20 ml) y AcOH (0,199 ml, 3,47 mmol). A esta disolución se le añade lentamente KCN (0,226 g, 3,47 mmol) en H₂O (4 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con disolución acuosa de NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se trata esto con HCl 4 M en dioxano (20 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. Tras agitarse durante la noche, se concentra la mezcla de reacción. Se disuelve el residuo en MeOH y se trata con SOCl₂ (0,211 ml, 2,89 mmol). Tras agitarse a 50°C durante 5 h, se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disuelve el residuo en THF (10 ml) y se trata con disolución acuosa de NaHCO₃ saturado (5 ml) y Boc₂O (0,631 g, 2,89 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (0,61 g). Tiempo de retención de HPLC = 1,01, 1,06 minutos (condición B); EM (m+1-Boc) = 320. 1 H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm 1,40 (s, 9 H), 2,77-3,05 (m, 2 H), 3,63 (s, 0,7 H), 3,77 (s, 2,3 H), 4,11 (s, 0,8 H), 4,25-4,40 (m, 1,2 H), 4,78-4,95 (m, 1 H), 7,27-7,40 (m, 4 H), 7,42-7,58 (m, 4 H).

35

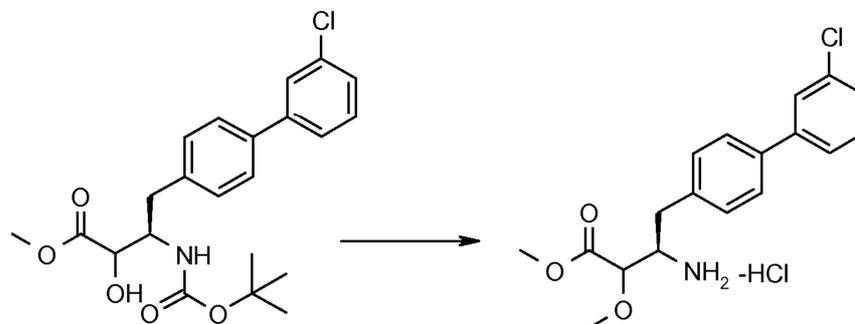
40

Se trata éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (113 mg, 0,269 mmol) con HCl 4 M en dioxano (2 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra la mezcla de reacción. Se usa el residuo durante una etapa siguiente sin purificación adicional. Tiempo de retención de

45

HPLC = 1,22, 1,29 minutos (condición A): EM (m+1) = 320.

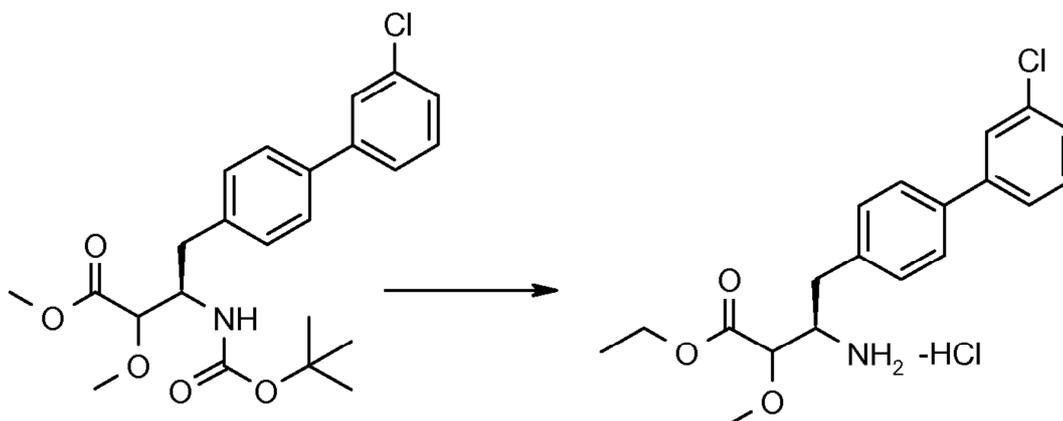
Producto intermedio 50: Clorhidrato del éster metílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico



5 A una disolución de éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (610 mg, 1,45 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añaden yodometano (0,545 ml, 8,72 mmol) y óxido de plata (1,35 g, 5,81 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 16 h, se añaden yodometano adicional (0,545 ml, 8,72 mmol) y óxido de plata (1,35 g, 5,81 mmol) y se agita durante 3 días. Se filtra la mezcla de reacción a través de lecho de celite y se lava el filtrado con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (500 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,20, 1,25 minutos (condición B): EM (m+1-Boc) = 334. 1 H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm 1,37, 1,41 (s, 9 H), 2,72-3,03 (m, 2 H), 3,43, 3,71 (s, 3H), 3,63-3,82 (m, 1 H), 4,27-4,41 (m, 1 H), 4,68-5,04 (m, 1 H), 7,28-7,40 (m, 4 H), 7,41-7,61 (m, 4 H).

15 Se trata éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (200 mg, 0,461 mmol) con HCl 4 M en dioxano (3 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra la mezcla de reacción. Se usa el residuo durante una etapa siguiente sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1,26, 1,33 minutos (condición A): EM (m+1) = 334.

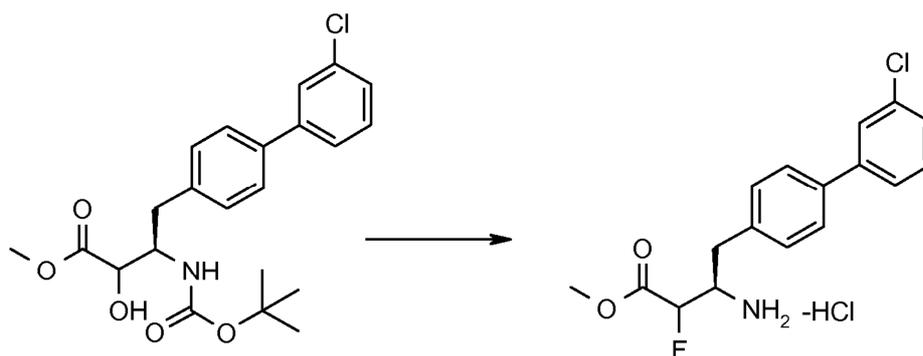
Producto intermedio 51: Clorhidrato del éster etílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico



20 A una disolución de éster metílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (500 mg, 1,15 mmol) en MeOH (5mL) se le añade disolución acuosa de NaOH 2 M (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, se acidifica la mezcla de reacción con HCl 2 M y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se disuelve el residuo en EtOH (5 ml) y se trata con SOCl₂ (0,252 ml, 3,26 mmol). Tras agitarse a 55°C, se concentró la mezcla de reacción. Se usa el residuo durante una etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Tiempo de retención de HPLC = 1,49 minutos (condición A): EM (m+1) = 348,2

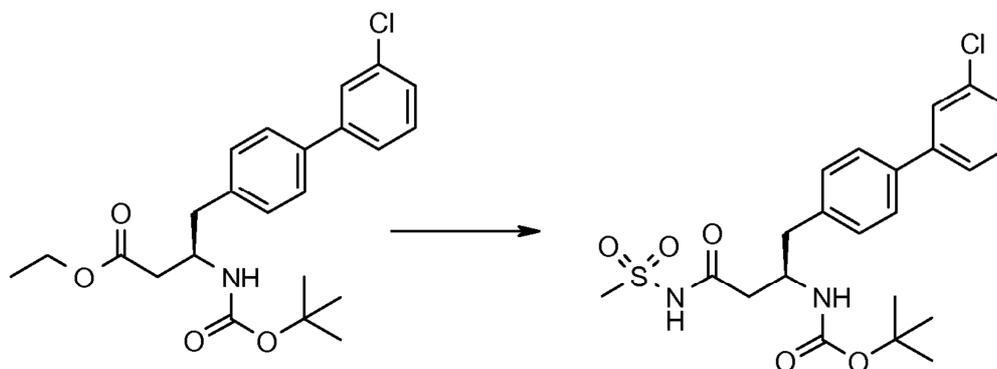
Producto intermedio 52: Clorhidrato de éster metílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico



5 A una disolución de éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (220 mg, 0,524 mmol) se le añade DAST (0,083 ml, 0,629 mmol) a 0°C. Se calienta gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se añade DAST adicional (0,083 ml, 0,629 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con disolución acuosa de NaHCO₃ saturado y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente; heptano/EtOAc = de 100:0 a 0:100) proporcionando éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluorobutírico (63 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,36 minutos (condición B): EM (m+1-Boc) = 322, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm 1,39 (s, 9 H), 2,84-2,95 (m, 2 H), 3,06 (sa, 0,5 H), 3,69 (s, 3 H), 4,43-4,61 (m, 1 H), 4,72-4,80 (m, 0,5 H), 5,00 (s, 0,5 H), 5,12 (s, 0,5 H), 7,28-7,34 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H, J = 7,58 Hz), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,55 (t, 1 H, J = 2,02 Hz). 19F-RMN (377 MHz, CDCl₃) δppm -204,18.

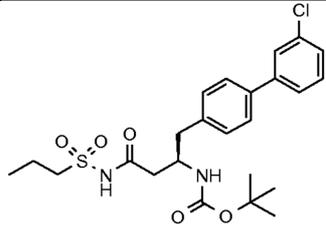
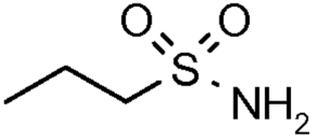
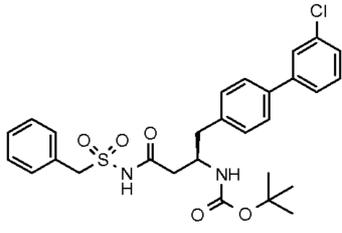
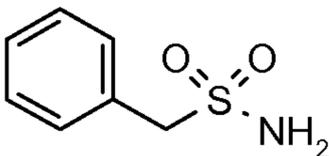
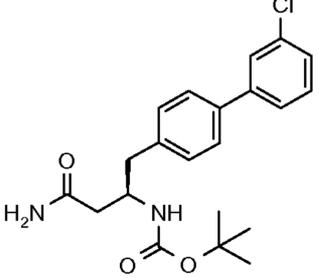
15 Se trata éster metílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico (60 mg, 0,142 mmol) con HCl 4 M en dioxano (1,5 ml). Tras agitarse at temperatura ambiente durante 1 h, se concentra la mezcla de reacción. Se usa el residuo durante una etapa siguiente sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 0,88 minutos (condición B): EM (m+1) = 322.

Producto intermedio 53-1: Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico

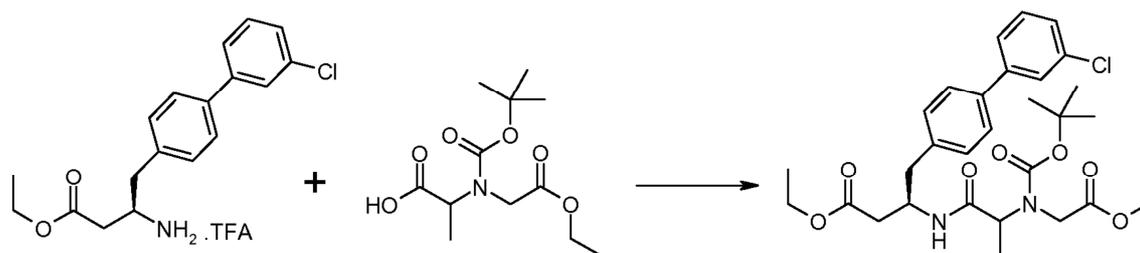


20 Se trata éster etílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (250 mg, 0,598 mmol) con disolución acuosa de NaOH 2 M (1 ml) en THF (1 ml) y EtOH (2 ml). Tras agitarse durante 1 h, se acidifica la mezcla de reacción con HCl 1 M y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. A una disolución de este residuo en DMF (2 ml) se le añaden metilsulfonamida (85 mg, 0,897 mmol), EDC (172 mg, 0,897 mmol), HOAt (98 mg, 0,718 mmol), y Et₃N (0,125 ml, 0,897 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con HCl 1 M y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH al 10% en DCM = de 100:0 a 0:100) proporcionando éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (244 mg). HPLC tiempo de retenciones = 1,30 minutos (condición B); EM (m+1) = 467; ¹H-RMN (400 Mz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 2,41-2,48 (m, 2 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,34 Hz), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H, J = 7,83 Hz), 7,59-7,66 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H).

Se preparan los siguientes compuestos usando el procedimiento similar tal como se describe en el ejemplo 53-1:

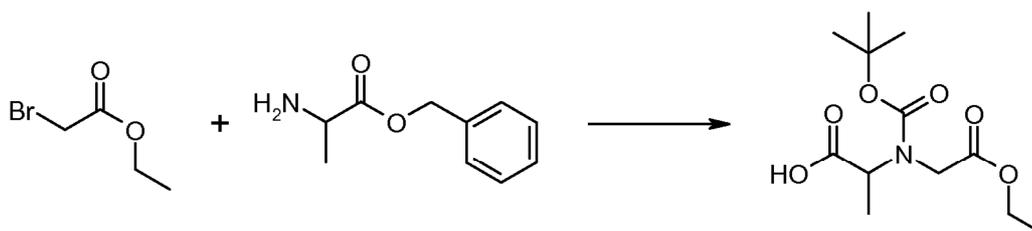
Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	EM (M+1)
Ejemplo 53-2			1,22 min. (condición B)	496
Ejemplo 53-3			1,33 min. (condición B)	544
Ejemplo 53-4		NH ₄ Cl	1,17 min. (condición B)	389

Producto intermedio 54-1: Éster etílico del ácido (R)-3-[2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico



- 5 A una suspensión de sal de TFA del ácido 2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (197 mg, 0,714 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se le añade EDCI (219 mg, 1,142 mmol) y HOBT (164 mg, 1,071 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min y entonces se añade una disolución de éster etílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (202 mg, 0,571 mmol) en THF y TEA (0,199 ml, 1,428 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente. Fase inversa HPLC [ACN-H₂O del 30 al 90% (TFA al 0,1%) a lo largo de 10 min mediante columna de fenilo X-Bridge] proporciona el compuesto del título (290 mg, rendimiento del 71%). LCMS (condición B): 575 (M+1); tiempo de retención = 1,52 min.

Producto intermedio 54-2: Ácido 2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico

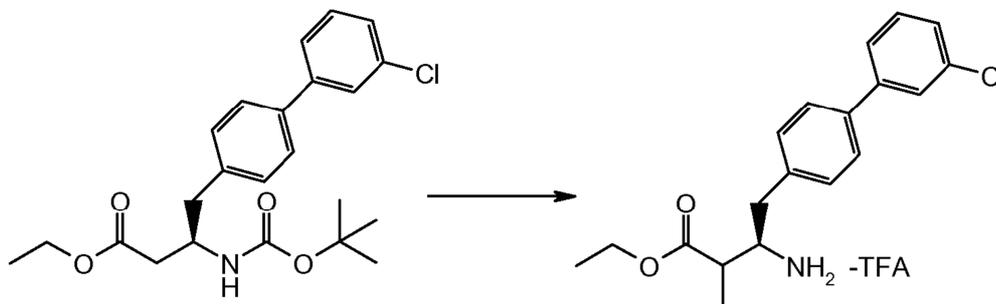


5 A una disolución de H-DL-Ala-OBzl.p-tosilato (2,88 g, 8,20 mmol) en THF (80 ml) a temperatura ambiente se le añadió TEA (3,43 ml, 24,60 mmol) y seguido por bromoacetato de etilo (1,096 ml, 9,84 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Había algún sólido blanco en la reacción.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

10 A continuación, a una disolución de éster bencílico del ácido 2-(etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (1,7 g, 6,41 mmol) en DCM (80 ml) a 0°C se le añadió BOC-anhídrido (2,232 ml, 9,61 mmol) y seguido por TEA (2,68 ml, 19,22 mmol). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción mediante salmuera y se extrajo con DCM. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra proporcionando el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona del 5 al 10%/heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite (1,66 g, rendimiento del 71%). LCMS (condición B): 366 (M+1); tiempo de retención = 1,13 min.

15 A continuación, se hidrogenó una disolución de éster bencílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico en EtOAc bajo balón de H₂ mediante catalizador Pd al 10% /C húmedo durante 1 h. Se eliminó mediante filtración la reacción para dar el catalizador y se concentró proporcionando el producto en bruto durante la siguiente reacción.

Producto intermedio 55: Trifluoroacetato de éster etílico del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico

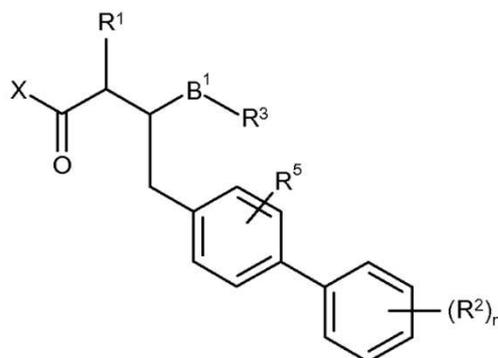


20 A una disolución de éster etílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (300 mg, 0,718 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añade LiHMDS/THF (1M) (1,579 ml, 1,579 mmol). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 50 min y entonces a esta mezcla se le añade metil-yodo (0,054 ml, 0,861 mmol) y se calienta lentamente la reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se extingue la reacción mediante NH₄Cl sat. y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica combinada con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra proporcionando el producto en bruto. La fase inversa HPLC [ACN-H₂O del 20 al 90% (TFA al 0,1%) a lo largo de 10 min mediante Sunfire C18] proporciona éster etílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condición B): 432 (M+1); tiempo de retención = 1,55 min. A una disolución de éster etílico del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico (240 mg, 0,556 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (1,070 ml, 13,89 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. 1 h se realiza la reacción entonces se concentra la mezcla proporcionando trifluoroacetato del éster etílico del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condición B): 332 (M+1); tiempo de retención = 1,00 min.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I':



Fórmula I'

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

5 R¹ es H, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halógeno, -SH, -S-alquilo C₁₋₇ o NR^aR^b;

R² para cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₇, halo, NO₂, CN, alcanoilamino C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, -NR^aR^b, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo o heterociclilo; en los que R^a y R^b para cada aparición son independientemente H o alquilo C₁₋₇;

R³ es A¹-C(O)X¹;

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

X y X¹ son independientemente OH, -O-alquilo C₁₋₇, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₇, -NHS(O)₂-bencilo u -O-arilo C₆₋₁₀; en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁₋₆ y C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂;

15 B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

A¹ es un enlace; o

A¹ es un fenilo o un heteroarilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, halo, -NR^aR^b, -OCH₂CO₂H y -OCH₂C(O)NH₂; o

20 A¹ es un cicloalquilo C₃₋₇;

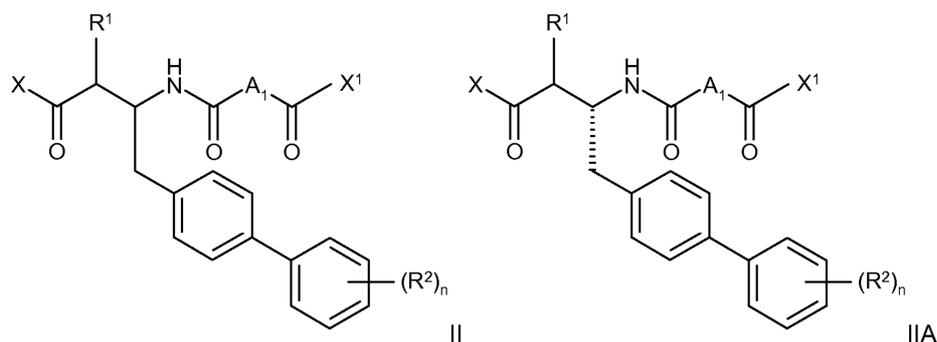
A¹ es -alquilenos C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀-, -alquilenos C₁₋₄-heteroarilo- o -alquilenos C₁₋₄-heterociclilo-, en la que A¹ puede estar en cualquier dirección; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

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

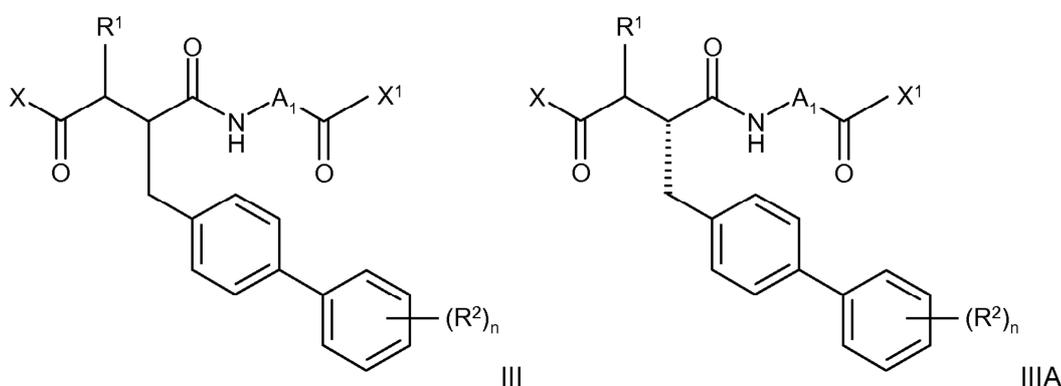
cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo se selecciona independientemente de O, N y S.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II o IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula III o IIIA:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A¹ es un fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es H, R² es independientemente halo, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ o halo-alquilo C₁₋₇, n es 0, 1 ó 2 y X y X¹ son independientemente OH u -O-alquilo C₁₋₇, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que n es 1 ó 2; R² es meta-cloro o meta-fluoro y el otro grupo R² opcional es halo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, hidroxilo y alcoxilo C₁₋₇, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

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

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho, insuficiencia renal, fallo del riñón, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, 5 esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en estadio terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, miocardiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placas, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo del riñón, edema cíclico, 10 enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo, hiperacalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión, estado psicótico, demencia, confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales, curación de heridas, choque septicémico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, reestenosis, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la 15 diabetes, aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.