

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 902**

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 13151795 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2594557**

54 Título: **Derivados aminopropiónicos 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 2 602 902 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 aminopropiónicos sustituidos como inhibidores de neprilisina

Antecedentes de la invención

5 Péptidos natriuréticos auriculares endógenos (ANP), 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 de degradación la cual ha sido reconocida como correspondiente 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; encefalinas; atriopetidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que escinde una variedad de sustratos de péptidos en el lado amino de los residuos hidrófobos [véase Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético atrial (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1 y la sustancia P. El ANP es un potente vasorrelajante y agente natriurético [véase J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales da como resultado un potenciamiento marcado reproducible de la natriuresis y la diuresis, que incluye el incremento en la excreción fraccional de sodio, la rata de flujo urinario y la rata de filtración glomerular [véase J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Sin embargo, el ANP tiene una vida media corta en la circulación, y la NEP en las membranas de la corteza renal ha demostrado ser la principal enzima responsable por la degradación de este péptido [véase Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Así, los inhibidores de la NEP (inhibidores de la endopeptidasa neutra, NEPi) deberían incrementar los niveles de plasma de los ANP y, por lo tanto, se espera que induzcan efectos natriuréticos y diuréticos.

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

Resumen de la invención:

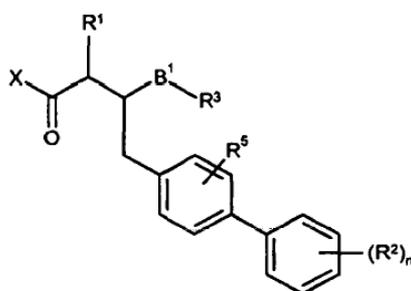
20 El objetivo de la presente invención es proveer compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada los ANF en mamíferos, con el fin de prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras de los ANF en mamíferos, mediante la inhibición de la degradación de los mismos a metabolitos menos activos. Los compuestos de esta invención son así particularmente útiles para el tratamiento de afecciones y trastornos que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

35 Así, 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. Así, en particular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de una serie de trastornos, incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, la disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardiaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardiaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto del miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, Enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis. Además, debido a su capacidad para potenciar los efectos de los ANF, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento del glaucoma. Como un resultado adicional de su capacidad para inhibir la endopeptidasa neutra E.C.3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas incluyendo, por ejemplo el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación). Los compuestos de la invención también deberían tratar asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica tales como la demencia y la confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), la cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas llagas de presión), choque séptico, modulación de la secreción de ácido gástrico, tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina. En una realización preferida, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

La invención se relaciona con los compuestos, métodos para el uso de ellos, y usos de los mismos como se describe aquí. Ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos de los ejemplos.

5 El documento WO97/43249 divulga hidroxiamidas para el tratamiento de asma, enfermedades alérgicas, etc. Estos compuestos difieren en que tienen un sustituyente diferente unido a la amida terminal y unenlazador diferente.

Por lo tanto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

10 R² para cada ocurrencia, es independientemente C₁₋₇alquilo, halo, NO₂, CN, C₁₋₇alcanoilamino, C₃₋₇cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₇alcoxi, haloC₁₋₇alquilo, -NR^aR^b, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C₁₋₇alquilo; R³ es A¹-C(O)X¹;

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

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

B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

20 A¹ es un C₁₋₇alquilenilo lineal o ramificado; el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₇alcoxi, hidroxilo, O-Acetato; en donde dos alquilo germinales pueden opcionalmente combinarse para formar un C₃₋₇cicloalquilo; o

A¹ es un C₁₋₇alquilenilo lineal o ramificado; o

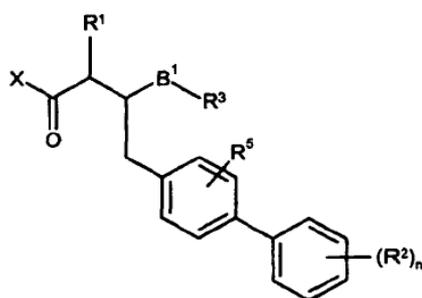
25 A¹ es un C₁₋₄alquilenilo lineal en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, NR^c; y A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y C₁₋₇alquilo; en donde R^c para cada aparición, es independientemente H, C₁₋₇alquilo, -C(O)-O-C₁₋₇alquilo, o -CH₂C(O)OH; y

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

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

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

Por lo tanto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H o C₁₋₇alquilo;

5 R² para cada ocurrencia, es independientemente C₁₋₇alquilo, halo, NO₂, CN, C₁₋₇alcanoilamino, C₃₋₇cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₇alcoxi, haloC₁₋₇alquilo, -NR^aR^b, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C₁₋₇alquilo; R³ es A¹-C(O)X¹;

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

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

B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

A¹ es un C₁₋₇alquilenos lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y C₁₋₇alquilo, hidroxilo y O-acetato; en donde dos alquilo germinales pueden combinarse opcionalmente para formar un C₃₋₇cicloalquilo; y

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

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

20 cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática 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 es seleccionado independientemente de O, N y S.

25 En otra realización, la invención es pertinente a un método para tratar trastornos o enfermedades que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP), en un sujeto, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el trastorno o enfermedad que responde a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP), es tratada en el sujeto.

30 En aún otra realización, la invención es pertinente a un método para tratar hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto del miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, Enfermedad de Ménière, 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), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica tales como la demencia y la confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), curación de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas llagas de presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido

gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina; que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera que el sujeto es tratado.

- 5 En aún otra realización, la invención es pertinente a composiciones farmacéuticas, que comprenden de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 10 En aún otra realización, la invención es pertinente a combinaciones que incluyen un compuesto de acuerdo con 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.

En otra realización, la invención es pertinente a un método para inhibir la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a III C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 es inhibida.

- 15 Descripción detallada de la invención:

Compuestos de la invención

Las referencias de aquí en adelante a compuestos de Fórmula I o I' se aplican igualmente a compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IA a IIIC.

- 20 Las referencias de aquí en adelante a realizaciones de la invención se aplican igualmente a compuestos de Fórmula I o I' y compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IA a IIIC, en el caso en que las realizaciones están presentes.

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proveer realizaciones adicionales.

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

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

R^2 para cada ocurrencia, es independientemente C_{1-7} alquilo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, hidroxí, C_{1-7} alcoxi, halo C_{1-7} alquilo, $-NR^aR^b$, C_{6-10} arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C_{1-7} alquilo;

- 30 R^3 es $A1-C(O)X1$; $A^1-C(O)X^1$

R^5 es H; y

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

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

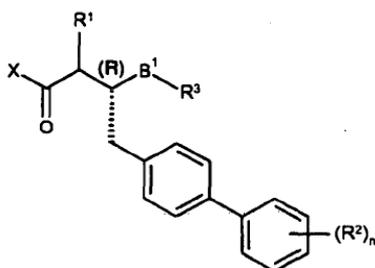
- 35 A^1 es un C_{1-7} alquileo lineal o ramificado; que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consistente de halo y C_{1-7} alquilo, hidroxí y O-acetato; en donde dos alquilo germinales pueden combinarse opcionalmente para formar un C_{3-7} cicloalquilo; y

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

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

- 40 cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática 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 es seleccionado independientemente de O, N y S.

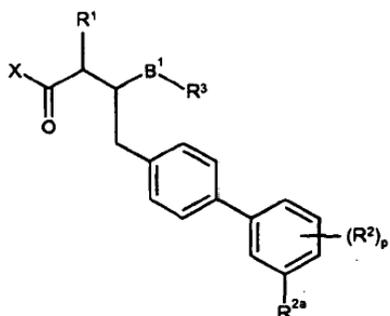
Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen compuestos de Fórmula IA en donde la estereoquímica en el carbono que porta el grupo bifenilo es (R):



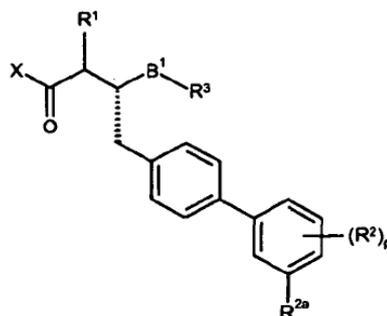
Fórmula IA.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, R¹, R², B¹, R³ y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*:

- 5 En una realización, la invención es pertinente a compuestos de Fórmula I o I' o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; R² es halo y está unido a la posición meta y los otros grupos opcionales R² son independientemente C₁₋₇ alquilo, NO₂, CN, halo, C₃₋₇ cicloalquilo, hidroxi, C₁₋₇ alcoxi, halo-C₁₋₇ alquilo, NR^bR^c, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo o heterociclilo. Esta realización es ilustrada por los compuestos de Fórmulas IB e IC:



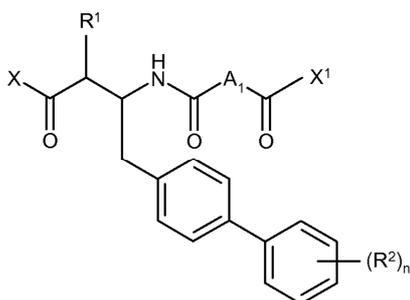
Fórmula IB



Fórmula IC

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, R¹, R², B¹, R³ tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R^{2a} es halo.

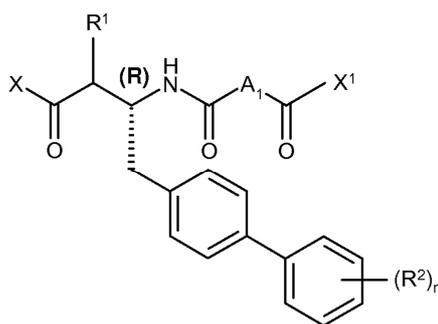
Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen compuestos de la Fórmula II:



Fórmula II

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A², R¹, R², R⁴ y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*.

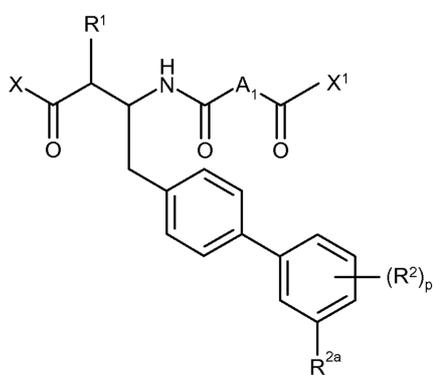
En una realización adicional, la invención se relaciona con compuestos de Fórmula II en donde la estequímica del carbono que soporta los grupos bifenilo es (R). Esta realización se ilustra por los compuestos de la Fórmula IIA:



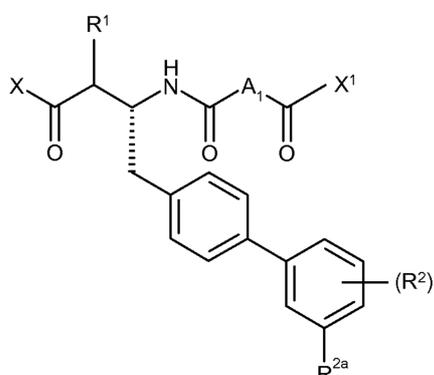
Fórmula IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*.

5 Ciertos compuestos de la Fórmula I o II incluyen compuestos de la Fórmula IIB o IIC:



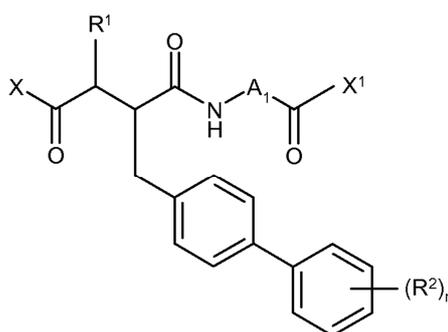
Fórmula IIB



Fórmula IIC

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R^{2a} es halo.

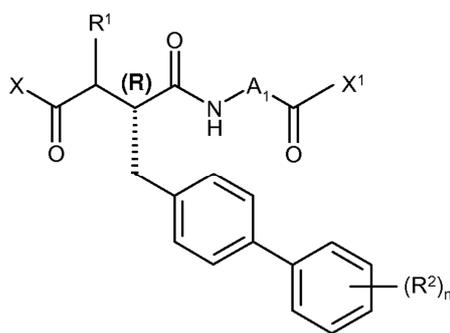
Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen los compuestos de Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*.

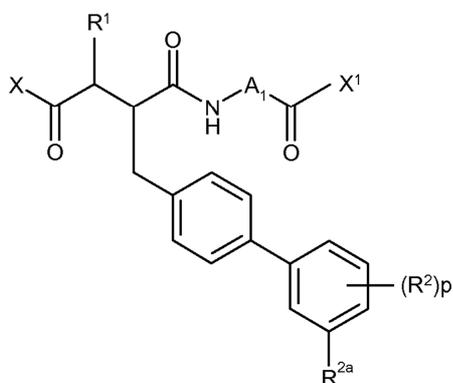
15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula III en donde la estereoquímica del carbono que porta los grupos bifenilo es (R). Esta realización se ilustra mediante compuestos de Fórmula IIIA:



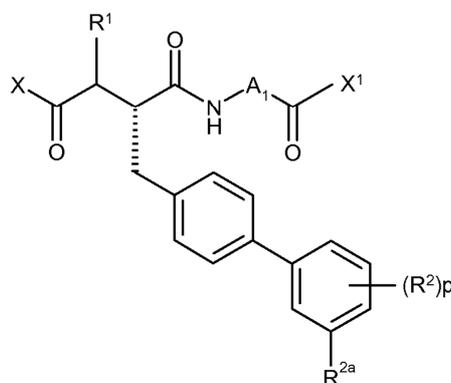
Fórmula IIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*.

- 5 Ciertos compuestos de Fórmula III incluyen compuestos de Fórmula IIIB o IIIC:



Fórmula IIIB

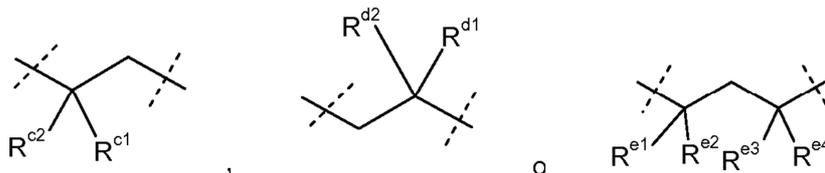


Fórmula IIIC

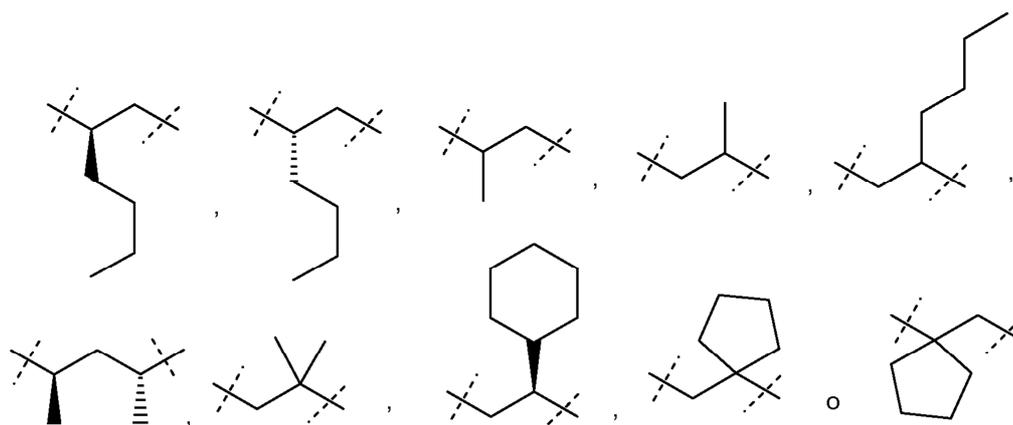
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X¹, A¹, R¹, R² tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R^{2a} es halo.

- 10 En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquiera de las clases y subclases descritas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A¹ es un C₁₋₇ alqueno lineal, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C₁₋₇alcoxi, hidroxilo, O-acetato C₃₋₇cicloalquilo; en donde dos alquilo geminales pueden opcionalmente combinarse para formar un C₃₋₇cicloalquilo.

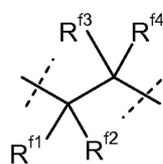
- 15 Una realización adicional incluye compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquiera de las clases y subclases descritas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A¹ es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o A¹ tiene las siguientes fórmulas:



- 20 en donde R^{c1}, R^{c2}, R^{d1}, R^{d2}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} son independientemente H, halo, C₃₋₇cicloalquilo o C₁₋₇alquilo; y alternativamente R^{c1} y R^{c2} o R^{d1} y R^{d2} pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un C₃₋₇cicloalquilo. En un aspecto de esta realización, A¹ es uno de los siguientes:

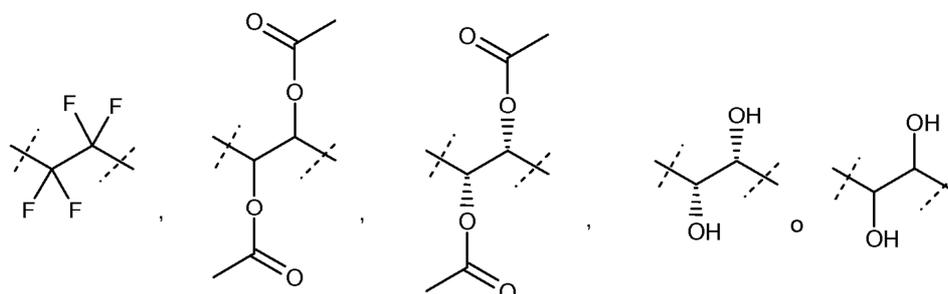


Todavía otra realización adicional incluye compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquiera de las clases y subclases descritas aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A¹ tiene las siguientes fórmulas:



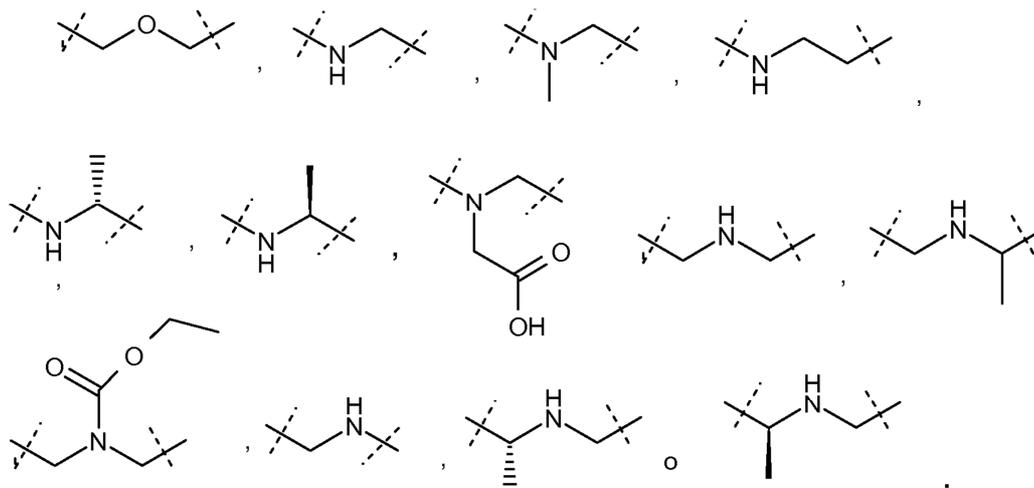
5

en donde R^{f1}, R^{f2}, R^{f3} y R^{f4} son independientemente H, halo, O-acetato o C₁₋₇alquilo. En una realización adicional, A¹ es uno de los siguientes:



10 En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquiera de las clases y subclases descritas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables, en donde A¹ es un C₂₋₇alquilenilo lineal o ramificado. Un ejemplo de C₂₋₇alquilenilo es CH = CH trans.

15 En otra realización más, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC o de cualquiera de las clases y subclases descritas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables, en donde A¹ es un C₁₋₄alquilenilo lineal en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre O, NR^c; y A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y C₁₋₇alquilo; en donde R^c para cada aparición es independientemente H, C₁₋₇alquilo, -C(O)OC₁₋₇alquilo o CH₂C(O)OH. Una realización adicional incluye compuestos de Fórmulas I', I a IC, II a IIC y III a IIIC, en donde A¹ es uno de los siguientes:



En un aspecto de la realización anterior, la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde B¹ es-C(O)NH-. En otra realización, B¹ es-NHC(O)-.

- 5 En una realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a III C o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹ es H.

- 10 En otra realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a III C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada R² es independientemente halo, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, hidroxilo, halo-C₁₋₇ alquilo y n es 0, 1 o 2. En una realización adicional n es 1, 2, 3, 4 o 5, R² es halo en la posición meta y los otros grupos R² opcionales son independientemente halo, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, hidroxilo o haloalquilo. En aún una realización adicional, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a III C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1 o 2, R² es meta-cloro o meta-fluoro y el otro grupo R² opcional es halo, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, hidroxilo o haloalquilo.

- 15 En aún otra realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X y X¹ son independientemente OH o O-C₁₋₇ alquilo (por ejemplo, -O-etilo, -O-metilo o -O-nbutilo). En un aspecto particular de esta realización X y X¹ son independientemente OH. En otro aspecto de esta realización, X y X¹ son independientemente O-C₁₋₇ alquilo en el que alquilo está sustituido con C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH-C₁₋₆alquilo, o C(O)N(C₁₋₆ alquilo)₂. Ejemplos representativos de X y X¹ son-O-CH₂-C(O)N(CH₃)₂, -O-CH₂-CH₂-morfolina, -O-CH₂-dioxolona o-O-bencilo. En aún otro aspecto de esta realización, X y X¹ son-O-C₆₋₁₀ arilo. Un ejemplo representativo de-O-C₆₋₁₀ arilo es-O-(2,3-dihidro-1H-indeno).

- 20 En otra realización, los grupos X, X¹, B¹, A¹, R² y R¹ son aquellos definidos por los grupos X, X¹, A¹, B¹, R², R¹ en la sección de Ejemplos más abajo.

- 25 En otra realización compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos listados en la sección de Ejemplos más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definición

Para propósitos de interpretación de esta especificación, aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique otra cosa y siempre que sea apropiado, los términos usados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

- 30 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada (o cadena recta o lineal), que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc-butilo*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo. El término "C₁₋₇ alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono. Además, el término alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" y "alquenos sustituidos". El término "alqueno" se refiere a un radical alquilo divalente, en donde alquilo es como se definió previamente.

El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "C₂₋₇ alqueno" se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono

y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo. El término "alqueno" se refiere a un radical alqueno divalente, en donde alqueno es como se definió previamente.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, que está sustituido por uno o más grupos halo como se define aquí. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluro 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, 10 trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con haloátomos. El término "halo-C₁₋₇ alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono y siendo sustituido por uno o más grupos halo.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo se definió aquí anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos. Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere grupos hidrocarburo saturados o insaturados, pero no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8, o 3-7 átomos de carbono. Para sistemas cicloalquilo 20 bicíclicos, y tricíclicos, todos los anillos son 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 "C₃₋₇ cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un 25 alquilo 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 cual el anillo aromático está fusionado a un anillo de cicloalquilo, donde el radical de unión está en el anillo aromático o en el anillo cicloalquilo fusionado. Los ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El 30 término "C₆₋₁₀ arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o fenilo-CH₂CH₂-. El término también incluye la unidad estructural de arilalquilo sustituida.

El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene de 5 a 10 miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada heteroátomo es independientemente 35 seleccionado de O, N o S en donde S y N puede ser oxidados a diversos estados de oxidación. Para el sistema heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (es decir, todos los anillos son aromáticos).

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 6-oxazolilo, 3, 4, o 5-isoxazolilo, 3 o 5-1,2,4-triazolilo, 4 ó 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. 40

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos, o heterociclicos, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en el anillo arilo fusionado. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, 45 quinaxalinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4] triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazinilo, 1H-pirrol [1,2-b][2]benzazapínilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo. 50

Cuando una unidad estructural de heteroarilo es sustituido con hidroxilo, la invención también es pertinente a su forma tautomérica oxo. Por ejemplo, un oxadiazol sustituido con hidroxilo incluye también oxo-oxadiazol o también conocido como oxadiazolona. La tautomerización es representada como sigue: 55



Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo no aromático anillo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado (parcialmente insaturado) el cual es un monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S, opcionalmente también pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación. Para el sistema de anillo heterociclilo bicíclico y tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo que no está total o parcialmente insaturado. Por lo tanto los sistemas de anillos heterociclicos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos heterociclicos en donde uno de los anillos fusionados es aromático pero el otro (s) es (son) no aromático. En una realización, unidades estructurales heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5-7 átomos de anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditanilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepínilo, oxapínilo, oxazepanilo, oxatiano, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo, y diazepanilo.

El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo, tal como se describieron anteriormente, en el 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 reemplazados por átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento diferente 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. Ha de entenderse en consecuencia 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 pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

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

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono o similares) de los compuestos de la presente invención pueden estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo de carbono asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos el 70% de exceso enantiomérico, al menos el 80% de exceso enantiomérico, al menos el 90% de exceso enantiomérico, al menos el 95% de exceso enantiomérico, o al menos

99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en los 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 aquí un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros sustancialmente puros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

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

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o productos intermediarios pueden resolverse en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos 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*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Tal como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, los cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. 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 o amino y/o carboxilos o grupos similares a los mismos. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de la que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir del cual pueden derivarse sales 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. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales 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. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto progenitor, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, tales pueden ser preparadas haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg, o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea practicable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, 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, Alemania, 2002).

5 Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente
 10 marcadas de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas
 aquí, está destinado a representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier
 carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas aquí, pretenden representar todas las formas isotópicas
 15 de carbono (por ejemplo, ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las
 formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención,
 incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención
 20 incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los cuales los
 isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las fórmulas se
 producen aquí en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomo de hidrógeno puede ser enriquecida
 en ^2H ; y / o uno o más átomos de carbono puede ser enriquecido en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; y / o uno o más de nitrógeno
 puede estar enriquecido en ^{14}N . En una realización, los átomos en las fórmulas aquí se presentan en su abundancia
 25 natural. En otra realización, uno o más átomo de hidrógeno pueden ser enriquecidos en ^2H ; y/o uno o más átomos
 de carbono pueden ser enriquecidos en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; y/o uno o más de nitrógeno pueden estar enriquecidos en
 ^{14}N . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de
 30 reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), detección o técnicas de imagen, tales como tomografía de emisión de
 positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de
 distribución de fármacos o de tejidos sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un
 compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos
 35 marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando
 a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones descritas más
 adelante sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no
 isotópicamente.

40 Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede producir
 ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media incrementada
 in vivo o requerimientos de dosificación reducidos o un mejoramiento en el índice terapéutico. Se entiende que el
 deuterio en este contexto es visto como un sustituyente de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas
 I' y I a IVC. La concentración de un tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el
 45 factor de enriquecimiento isotópico. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede
 ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se
 utiliza aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si
 un sustituyente en un compuesto de esta invención es deuterio denotado, tal compuesto tiene un factor de
 enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de
 50 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
 55 incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

60 Compuestos enriquecidos isotópicamente de las fórmulas I' o I a IIIC se pueden preparar generalmente mediante
 técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos
 en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando un reactivo apropiado enriquecido isotópicamente en
 lugar del reactivo no enriquecido empleado previamente.

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

70 Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, que
 contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces
 de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de
 compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC por procedimientos conocidos de formación de
 75 cocristales. Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto
 en compuestos de solución de acuerdo con cualquiera las Fórmulas I' y I a IIIC con el formador de cocrystal bajo
 condiciones de cristalización y aislando cocristales formados de este modo. Formadores de cocrystal adecuados
 incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que
 comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC.

80 Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes,
 medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes
 antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes,
 fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes
 85 endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, tal como es
 conocido para una persona de experiencia normal en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical
 Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto el caso en que cualquier vehículo

convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

5 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que disparará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejora de un síntoma, alivio de una condición, progresión lenta de la enfermedad o retraso, o la prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) aliviar, al menos parcialmente, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 o (ii) asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (iii) caracterizada 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 limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectivo para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11

Tal como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, 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.

20 Tal como se usa aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.

25 Tal como se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, hacer más lento 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 refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que puede no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refieren a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto.

35 El término "hipertensión" se refiere a una condición donde la presión de la sangre dentro de los vasos sanguíneos es más alta de lo normal a medida que circula a través del cuerpo. Cuando la presión sistólica excede los 150 mm Hg o la presión diastólica excede los 90 mm 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 ocurre dentro del cerebro, da como resultado una apoplejía. La hipertensión también puede causar engrosamiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos lo que finalmente puede conducir a la aterosclerosis.

40 El término "diabetes tipo 2", incluyendo la diabetes tipo 2 asociada con la 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 cual hay insensibilidad para producir la insulina (resistencia a la insulina). Típicamente, la glucosa en plasma en ayunas es de menos de 126 mg/dL, mientras que la prediabetes 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 tolerancia alterada a la glucosa (los niveles de glucosa en ayunas de menos de 126 mg/dL y el nivel de glucosa postprandial entre 140 mg/dL y 199 mg/dL). La diabetes mellitus tipo 2 puede estar asociado con o sin hipertensión. La diabetes mellitus se produce con frecuencia, por ejemplo, en Afroamericanos, Latinos/Hispano Americanos, Nativo Americano, Asiático Americano e Isleños del Pacífico. Los marcadores de la resistencia a la insulina incluyen HbA1C, HOMA IR, fragmentos de colágeno de medición, el TGF-β en la orina, PAI-1 y prorrrenina

50 Todos los métodos aquí descritos pueden llevarse a cabo de cualquier manera adecuada a menos que se indique otra cosa aquí o sea contradicho de otra manera claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo "tal como") provisto aquí pretende solamente ilustrar mejor la invención y no coloca una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma.

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

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

La presente invención también provee profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* a 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 adecuabilidad y técnicas involucradas para hacer y utilizar profármacos son bien conocidos por los experimentados en la técnica. Los profármacos pueden ser divididos conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos precursores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y son convertidos a una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como los productos metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja. Los profármacos portadores son compuestos fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la ingestión y/o administración localizada en un sitio de acción. Deseablemente para tal profármaco transportador, la unión 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 fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte pretende potenciar la ingesta, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden ser usados, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad incrementada al sitio, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de propiedades organolépticas o físico químicas indeseables). Por ejemplo, la lipofilicidad puede ser incrementada por la esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipofílica), o (b) grupos de ácidos carboxílicos con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una unidad estructural lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Profármacos de ejemplos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado tal como se definió aquí. Se prefieren derivados éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior α -(alcanoiloxi inferior, alcoxi carbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo los cuales son escindidos por esterases *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

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

Aspectos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados usando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y mediante el uso de técnicas reconocidas en el arte. Todos los compuestos descritos aquí se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los esquemas 1-4.

Dentro del alcance de este texto, solo 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 los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, 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, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, Nueva York 1999.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida per se. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales

5 como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánicos o metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como sodio o hidróxido de potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal se utilizan preferiblemente. Sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen en forma habitual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, por ejemplo, pueden formar un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácidos, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos libres; se pueden convertir sales de metales y de amonio, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

15 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 polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o, por ejemplo, por cromatografía líquida de presión media sobre una columna en fase reversa, y racematos se pueden separar, por ejemplo, por 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 sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden manipular 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 aquí antes y de aquí en adelante.

25 Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia o, habitualmente, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de catión, 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 rango de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

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

40 Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, 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 manipulación, por ejemplo por cromatografía o partición.

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

55 La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en el que un compuesto obtenible como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y las etapas restantes del proceso se llevan a cabo, o en las 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 proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

5 Todos los materiales de partida, bloques de la construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están, bien sea, disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weil 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

10 Los compuestos de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC se pueden preparar por el procedimiento descrito en las siguientes secciones.

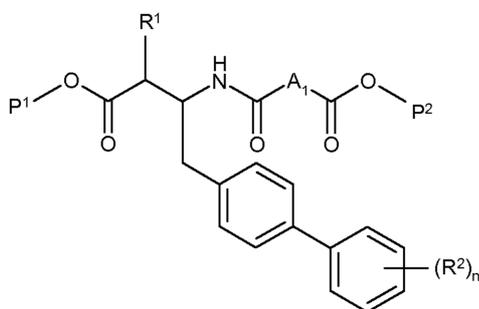
Abreviaturas:

ATP: 5'-trifosfato de adenosina	AS: Aldosterona Sintasa
Alloc: aliloxicarbonilo	BOC: carboxi butilo terciario
BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio	BINAP: 2,2'-bis(difenil fosfino)-1,1'-binaftil racémico
br: ancho	bs: singlete ancho
Ac: Acetilo	Atm: atmósfera
Aq: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Cbz: benciloxicarbonilo
Bu, i-bu y t-Bu: butilo, isobutilo y t-butilo	Pr e i-Pr: propilo e isopropilo
CDI: 1, 1'-carbonildiimidazol	COD: 1,5-ciclooctadieno
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo	DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre
d: 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 conjunto de diodos	DTT: ditiotreitól
DPPA: difenilfosforilazida	EDCI, EDIC: Clorhidrato de N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA: ácido de etilendiamino tetraacético	ESI: ionización por electroaspersión
Et y EtOAc: etilo y 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 líquida de alta presión	LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida y espectrometría de masas
H: Hora(s)	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazole
IR: infrarrojo	LDA: diisopropilamida de litio
KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio	LHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio

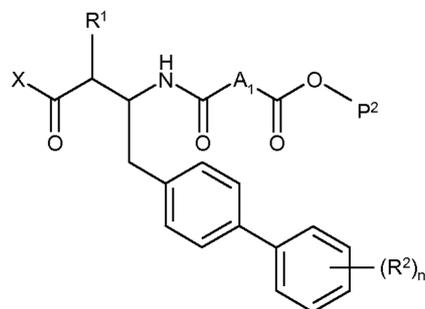
(continuación)

LTA: tetraacetato de plomo	NHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sodio
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol
MS: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: relación de masa a 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: benzotriazol-1-iloxi Tripirrolidinofosfoniohexafluorofosfato	RT: temperatura ambiente
PIDA: bis(trifluoroacetato) de yodobenceno	PIFA: diacetato de yodobenceno
PS: soportado por polímero	RP: fase reversa
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
mL, mL y L: microlitro, mililitro y litro	TMS: Trimetilsililo
WSC: carbodiimida soluble en agua (N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)	UV: ultravioleta

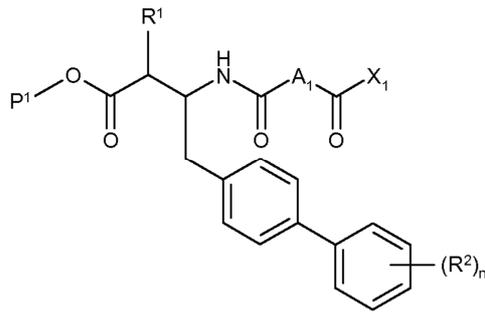
- 5 Los compuestos de la invención de la fórmula II se pueden preparar por hidrólisis de los intermedios A a C en donde X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen la definición de la Fórmula I o I', *supra*; y P¹ y P² son grupos protectores apropiado seleccionado de, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.



Intermediario A

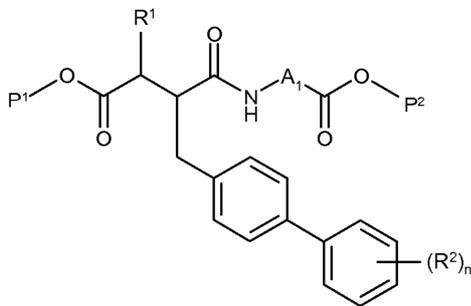


Intermediario B

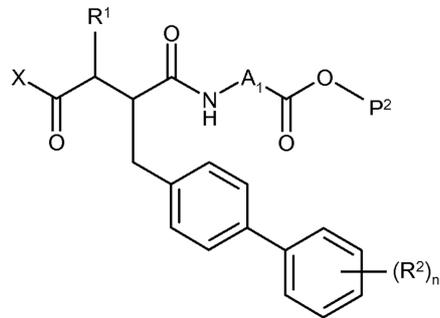


Intermediario C

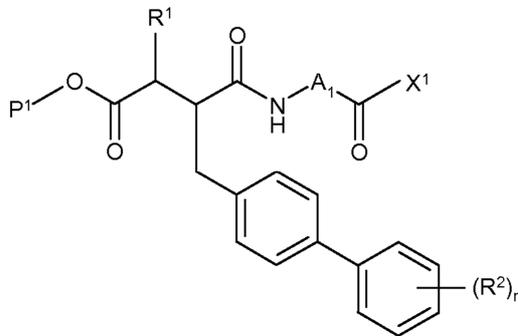
5 Los compuestos de la invención de la fórmula III se pueden preparar por hidrólisis de los intermedios D, E o F en donde X, X¹, A¹, R¹, R² y n tienen la definición de la Fórmula I o I', *supra*; y P¹ y P² son grupos protectores apropiado seleccionado de, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.



Intermediario D

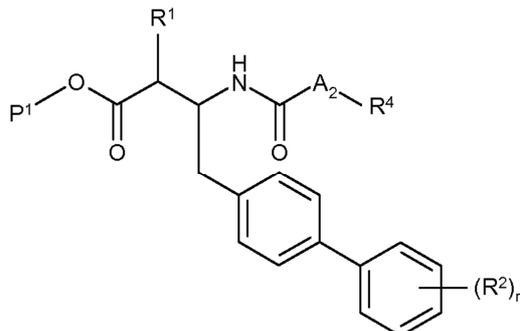


Intermediario E



Intermediario F

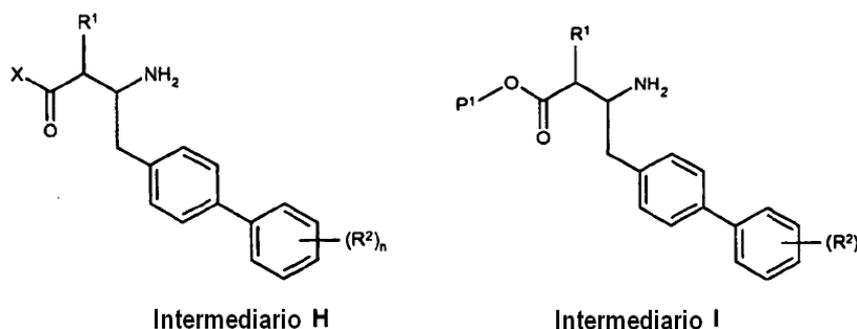
10 Los compuestos de referencia de la invención se pueden preparar mediante hidrólisis del intermedio G en donde A₂, R₁, R₂, R₄ y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*; y P¹ puede ser un grupo protector apropiado seleccionado de, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxibencilo o bencilo.



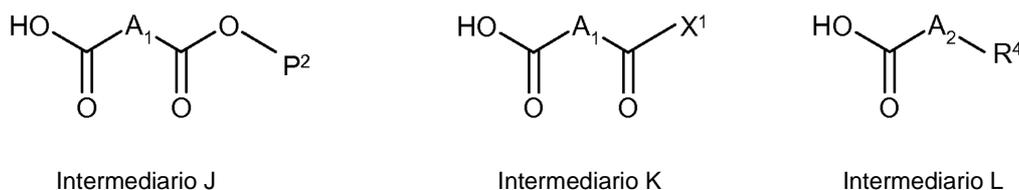
Intermediario G

Los métodos estándar se pueden aplicar para la hidrólisis de los Intermediarios A a G usando una base seleccionada de, pero no se limitan a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no limitado a, TFA o HCl. Cuando P¹ o P² es bencilo o metoxibencilo, el método preferible de desprotección es la hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

Los intermediarios A, B, C o G se puede preparar utilizando el siguiente procedimiento que comprende: condensación de un intermediario H o I en donde X, P¹, R¹, R² y n son como se describió previamente:

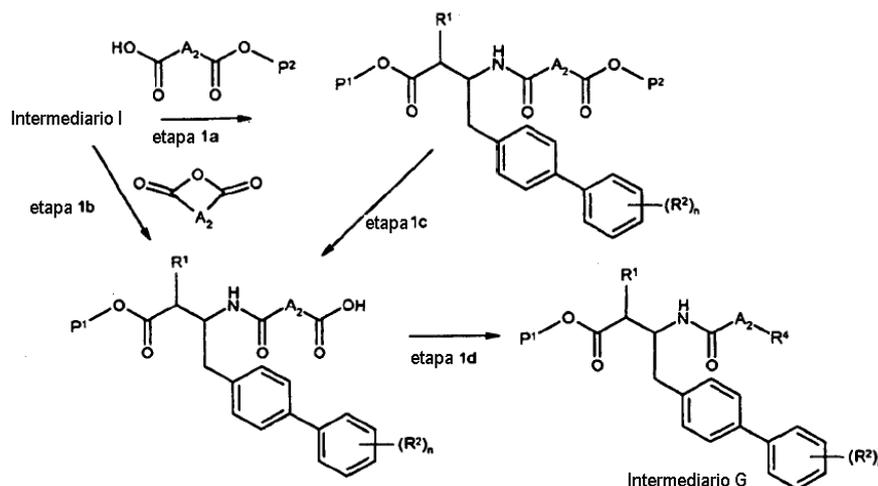


con un intermediario J, K o L en donde X¹, A¹, A², R⁴ y P² se describieron previamente.



Se pueden aplicar métodos de condensación conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión de los intermediarios J, K o L a sus correspondientes haluros de ácido, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión de los intermediarios J, K o L a anhídrido mixto usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por la reacción del haluro de ácido o anhídrido mezclado con el intermediario H o I en una 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 intermediario J, K o L se puede acoplar 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.

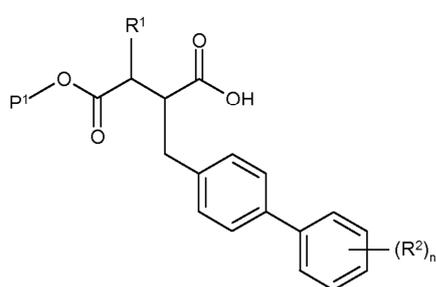
El intermediario G en donde R⁴ es un tetrazol pueden ser sintetizados de acuerdo con el Esquema 1:



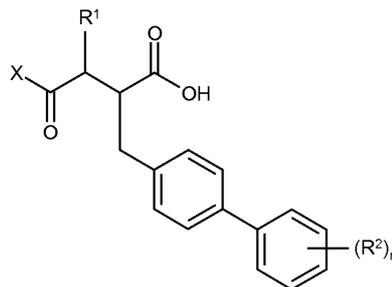
en donde A^2 , R^1 , R^2 , R^4 , P^1 , P^2 y n son como se definieron previamente más arriba.

5 En el paso 1a, el intermediario I, se hace reaccionar con un ácido carboxílico apropiado usando reactivos de acoplamiento estándar seleccionados de, pero no limitados a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol; seguido por la
 10 eliminación del grupo protector P^2 en la etapa 1c utilizando una base seleccionada de, pero no limitado a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no limitado a, TFA o HCl, o hidrogenación con un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono bajo hidrógeno. Alternativamente, el intermediario I, se hace reaccionar con un anhídrido apropiado en la presencia de una base seleccionada de, pero no limitado a, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina (etapa 1b); seguido por la conversión del ácido carboxílico en un tetrazol (etapa 1b) utilizando el método similar como se describe en Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 1513.

Los intermediarios D, E o F se pueden preparar usando el siguiente procedimiento que comprende: condensación de un intermediario M en donde X, P^1 , R^1 , R^2 y n son como se definió anteriormente;

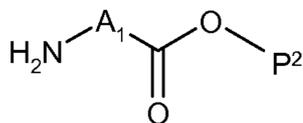


Intermediario M

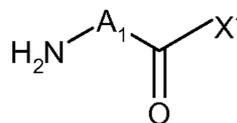


Intermediario N

15 con un intermediario Q o S en donde X^1 , A^1 y P^2 tienen el significado como se definió anteriormente.



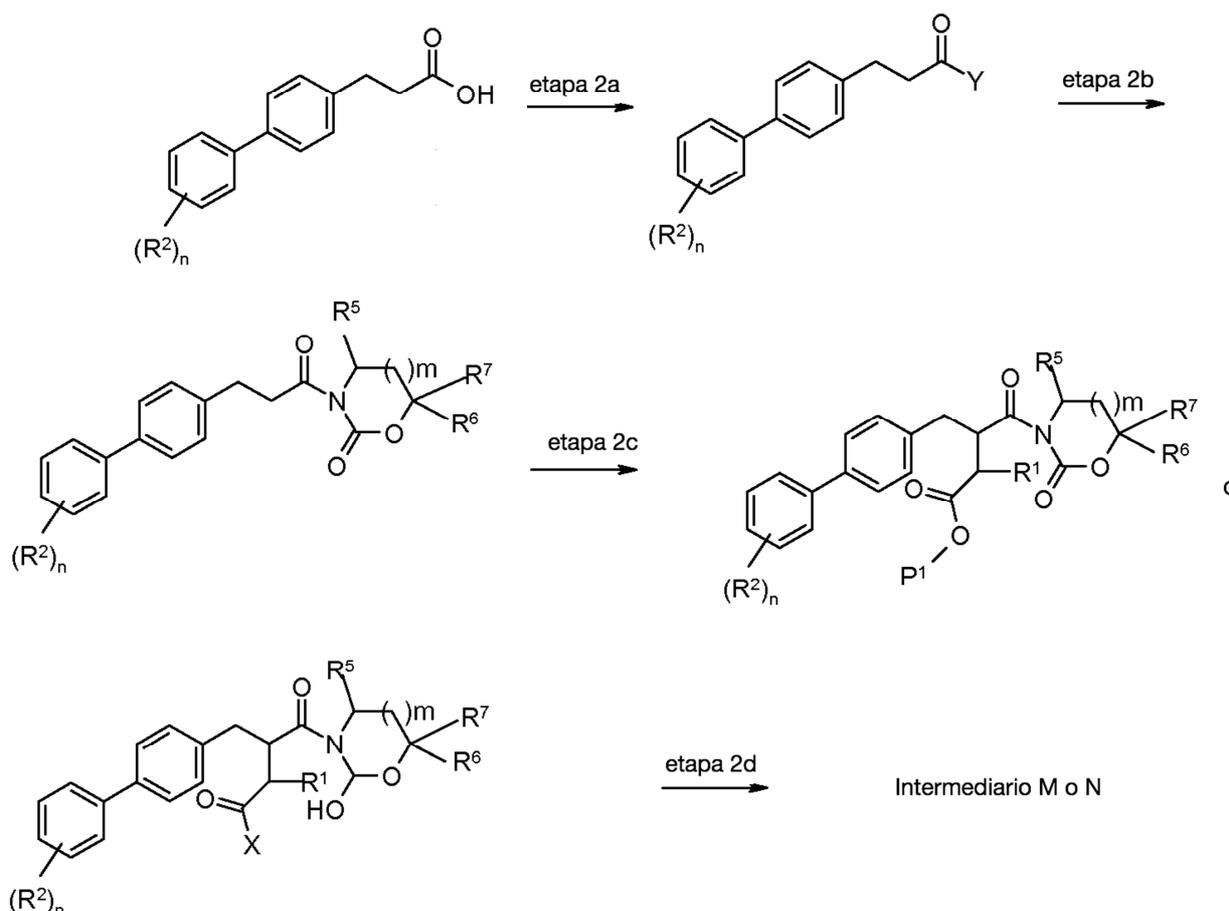
Intermediario Q



Intermediario S

20 Se pueden aplicar métodos de condensación conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión de los intermediarios M o N al haluro de ácido, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión de los intermediarios M o N a anhídrido mixto usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por la reacción del haluro de ácido o anhídrido mezclado con el intermediario Q o S en una 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
 25 intermediario M o N se puede acoplar con el intermediario Q o S 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.

Los intermediarios M o N se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el Esquema 2:



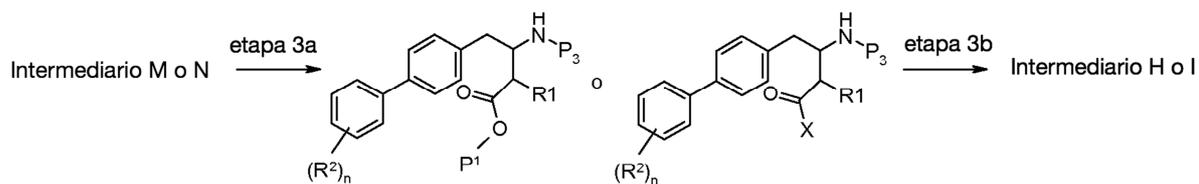
Esquema 2

en donde R^1 , R^2 , X y n son como se definieron anteriormente y en donde $m = 0$ o 1 ; P^1 es un grupo protector seleccionado entre, pero no limitado a, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, metoximetilo, tert-butildimetilsililo, tetrahidrofuranilo, 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, benzotriazoloxi, piridinio, N, N-dimetilaminopiridinio, pentafluorofenoxi, fenoxi, 4-clorofenoxi, -OCO₂Me, -OCO₂Et, tert-butoxicarbonilo o -OCC(O)O-isobutilo.

En la etapa (2a), pueden aplicarse métodos estándar para preparar el correspondiente haluro de ácido, tal como el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo; o pueden aplicarse métodos estándar para preparar el anhídrido mixto o el catión de acil piridinio tal como el uso de cloruro de pivaloilo con una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, DIPEA, N-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo con una amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA, N-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina), o ClC(O)O-i-Bu con una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, DIPEA, N-metilmorfolina) en presencia o ausencia de un derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina); o pueden aplicarse métodos estándar 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 estándar para preparar las N-aciloxazolidinonas ($m = 0$). Ejemplos ilustrativos de esta química se describen en Aldrichchimica Acta 1997, Vol. 30, páginas 3- 12 y sus referencias; o pueden emplearse métodos estándar para preparar la N-aciloxazinanona ($m = 1$). Un ejemplo ilustrativo de esta química se describe en Organic and Biomolecular Chemistry 2006, vol. 4, No. 14, pp. 2753- 2768. En la etapa (2c), pueden emplearse métodos estándar para la alquilación. Un ejemplo ilustrativo se describe en Chemical Reviews 1996, 96 (2), 835- 876 y las referencias citadas allí. En la etapa (2d), pueden usarse métodos convencionales para la escisión de N-aciloxazolidinona o N-aciloxazinanona. Ejemplos ilustrativos de esta química se describen en Aldrichchimica Acta 1997, Vo. 30, páginas 3- 12 y las referencias citadas allí.

Los intermediarios H o I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en los Esquemas 3 y 4:



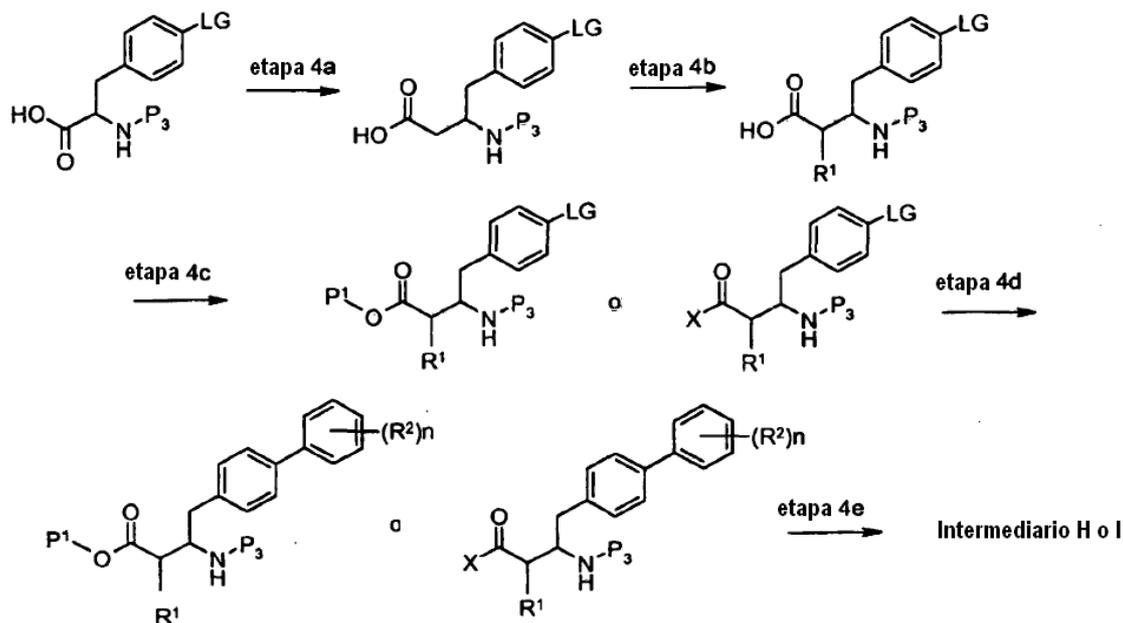
Esquema 3

5 en donde R^1 , R^2 , X y n son como se definen anteriormente y en donde P_3 es un grupo protector seleccionado de, pero no limitado a, terc-butilo, bencilo, trifenilfosfinilo, tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo o trifluoroacetilo.

10 En la etapa (3a), se pueden emplear los métodos estándar para la introducción de la parte amina, tal como el uso de: o bien el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso a través de la formación de azida de acilo correspondiente usando cloruro de tionilo (o ClCO_2R^9), NaN_3 (o TMSN_3) y R^9OH (en donde R^9 y R^9 son hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, alilo, bencilo o 4-metoxibencilo); o bien sea el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso a través de la formación de azida de acilo correspondiente con DPPA y R^9OH (en donde R^9 se define como anteriormente); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente seguido por tratamiento con equivalente de NH_3 y, o bien el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso con LTA o reactivos de yodo hipervalentes (por ejemplo, PIDA PIFA, $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$, PhIo) y R^9OH (en donde R^9 se define como anteriormente); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente y, o bien el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso con Br_2 y MOH (en donde M es definido aquí por ejemplo, Na, K, Ba o Ca); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente y el tratamiento con MOZ o NaBrO_2 (en donde Z es definida aquí por ejemplo, Cl o Br); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente y el tratamiento con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y R^9OH (en donde R^9 es como se definió anteriormente); o métodos estándar para la conversión a el ácido hidroxámico correspondiente seguido por 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 donde R^{10} se define aquí por ejemplo, Me, Et, tBu o fenilo), cloruro de tionilo, EDCI, DCC, o 1-cloro-2,4-dinitrobenceno en la presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, Na_2CO_3 acuoso, trietilamina, DIPEA) y el tratamiento con R^9OH en la presencia de una base (por ejemplo, DBU, ZOH, DIPEA) (en donde R^9 y Z son como se definieron anteriormente).

25 En la etapa (3b), se pueden aplicar los métodos estándar para la eliminación de grupos protectores P_3 , tal como hidrólisis de base utilizando NaOH , KOH , o LiOH , hidrólisis ácida utilizando TFA o HCl, o hidrogenación utilizando paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

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



Esquema 4

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

5

En la etapa (4c), se puede emplear métodos estándar para proteger el ácido carboxílico, tal como el uso de TMSCHN₂ (para el éster de metilo), P^1 LG/base (por ejemplo K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Cs_2CO_3 o K_3PO_4), cloruro de tionilo (o cloruro de oxalilo)/ R^9OH , DCC (o EDCI)/DMAP/ R^9OH , BOP/ R^9OK (o R^9ONa), $(R^9O)_2CHNMe_2$, CDI/DBU/ R^9OH en donde R^9 tiene el mismo significado como se definió anteriormente, o isobutileno/ H_2SO_4 (para tert-butil éster).

10

En la etapa (4d), se pueden aplicar métodos estándar para la reacción de acoplamiento de Suzuki, tal como el uso de una especie de paladio (o níquel) [por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ /una fosfina (por ejemplo PPh_3 , dppf, PCy_3 , $P(tBu)_3$, XPhos), Pd/C , $Pd_2(dba)_3$ /una fosfina (por ejemplo PPh_3 , dppf, PCy_3 , $P(tBu)_3$, XPhos), $Ni(COD)_2$ /una fosfina (o dppe, dppb, PCy_3), $Ni(dppf)Cl_2$], una base (por ejemplo KF, CsF, K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH, KOH, NaO-*t*-Bu, KO-*t*-Bu), y $(R^2)_n$ -PhB(OH)₂ [o $(R^2)_n$ -PhBF₃K].

15

En la etapa (4e), se pueden aplicar métodos estándar para la eliminación de grupos protectores P_3 , tal como hidrólisis de base utilizando NaOH, KOH, o LiOH, hidrólisis ácida utilizando TFA o HCl, o hidrogenación utilizando paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

20

Alternativamente, el intermediario H o I pueden prepararse siguiendo las rutas sintéticas delineadas en Tetrahedron Letters, 2008, vol. 49, No. 33, pp. 4.977-4.980 bien sea directamente o de forma análoga y convirtiendo el ácido borónico obtenido en un bifenilo sustituido por métodos delineados en Organic Letters, 2002, Vol. 4, No. 22, pp. 3803- 3805.

Alternativamente, el intermediario H o I pueden prepararse siguiendo las rutas sintéticas delineadas en Tetrahedron: Asymmetry, 2006, Vol. 17, No. 2, pp. 205-209 bien sea directamente o de forma análoga.

25

Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar por métodos de reacción de Mannich. Los ejemplos ilustrativos de esta química se delinear en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga.

Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar mediante la adición de enolato. Los ejemplos ilustrativos de esta química se delinear en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga.

30

Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar por métodos de reacción de aza-Michael. Los ejemplos ilustrativos de esta química se delimitan en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga.

5 Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar siguiendo la ruta sintética delineada en Synlett, 2006, No. 4, pp. 539-542, bien sea directamente o de forma análoga.

La síntesis de los intermediarios J, K y L también se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos 61/324938 la cual fue presentada el 16 de Abril de 2010,

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

Los compuestos de la invención y los intermediarios también pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos conocidos en general *per se*.

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

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

25 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 polietilen glicol; para tabletas también

c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

30 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser bien sea recubiertas con una película o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

35 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones
40 farmacéuticamente elegantes y saborizables. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de aglomeración, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio,
45 ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de
50 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.

- 5 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación y recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.
- 10 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la rata para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.
- 15 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica en particular serán apropiados para aplicación dérmica. Son particularmente adecuados así para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.
- 20 Tal como se utiliza aquí, una aplicación tópica también puede ser pertinente a una inhalación o a una aplicación intranasal. Son administrados convenientemente en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.
- 25 La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.
- 30 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se empacan preferiblemente usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación adecuados. Los ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster, y paquetes de bandas.
- 35 La invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de salinidad, etc.
- 40 Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la endopeptidasa neutra EC 3.4.24.11, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* como se provee en las secciones siguientes y por lo tanto están indicados para la terapia
- 45 Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos cardiovasculares, como la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, edema cíclico, enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (infertilidad, especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica tal como la demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), curación de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y llagas de presión), choque séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, complicaciones de la diabetes y la aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.
- 55

Así, como una realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad la cual es mejorada por la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo 2, y complicaciones diabéticas y más adecuadamente los trastornos cardiovasculares, tal como la hipertensión, la insuficiencia renal, incluyendo edema y fallo cardiaco congestivo.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad la cual es mejorada por la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo 2, y complicaciones diabéticas y más adecuadamente los trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema y fallo cardiaco congestivo.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención pueden estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente de 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que está siendo tratada. Un médico, un internista o un veterinario de habilidad ordinaria pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía entérica, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser establecida 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 lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. Enero de 2009; 14(1):1-9.

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

La endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada usando métodos estándar, concentración final 7 pM) se preincubó con compuestos de prueba a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de fosfato de sodio 10 mM a pH 7.4, que contiene 150 mM NaCl y CHAPS al 0,05 % (p/v). La reacción enzimática es iniciada mediante la adición de un sustrato de péptido sintético Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH a una concentración final de 0,7 μ M. La hidrólisis del sustrato conduce a un incremento del tiempo de vida de la fluorescencia (FLT) de PT14 medido por los medios de un lector FLT como se describe por Doering et al. (2009). El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se determinó después de 1 hora (t = 60 min) de incubación a temperatura ambiente. Los valores de IC₅₀, que corresponden a la concentración del inhibidor que muestra la reducción del 50% de los valores de FLT medidos en ausencia del inhibidor, se calculan a partir de la gráfica de porcentaje de inhibición versus concentración de inhibidor usando el software de análisis de regresión no lineal.

Usando los compuestos del ensayo de prueba (como se describió anteriormente) de la invención mostraron eficacia inhibidora de acuerdo con la Tabla 1, provistos *infra*.

Tabla 1 Actividad inhibidora de los compuestos

Ejemplo #	IC ₅₀ de NEP Humana (nM)
Ejemplo 3-9	18
Ejemplo 3-10	15
Ejemplo 3-11	15
Ejemplo 5-1	38
Ejemplo 5-4	7
Ejemplo 5-7	4
Ejemplo 5-23	42
Ejemplo 5-24	2,3
Ejemplo 5-25	0,7
Ejemplo 6-1	75
Ejemplo 9-1	56
Ejemplo 9-1	1,1
Ejemplo 9-7	0,5
Ejemplo 10-1	0,2
Ejemplo 11-1	0,8

El compuesto de la presente invención puede ser administrado bien sea simultáneamente con, o antes o después, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede ser administrado separadamente, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica.

5

En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

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

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

20 En una realización, la invención provee 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 IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un contenedor, una botella dividida o un paquete en lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es un paquete blíster, tal como normalmente utilizado para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

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

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 pueden ser manufacturados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

5 el otro agente terapéutico pueden ser puestos juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación por los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos en sí mismos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes en sí mismos, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11., en donde el medicamento es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico en la manufactura de medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11., en donde el medicamento es preparado para la administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención también provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es preparada para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11, en donde el otro agente terapéutico es preparado para administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico es administrado con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La invención también provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4.24.11, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, el otro agente terapéutico es seleccionado de: inhibidor de la HMG-Co-A reductasa, un bloqueador del receptor de angiotensina (los ARB, antagonista del receptor de angiotensina II), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), una antagonista de la endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente de reducción de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa (ASI), un inhibidor de CETP o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

45 El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas I' o I-VIIC o un compuesto descrito aquí de otro modo) con el segundo agente o tratamiento, la administración del compuesto de la invención primeramente, seguido por el segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o tratamiento primeramente, seguido por el compuesto de la invención.

50 El término "segundo agente" incluye cualquier agente que es conocido en la técnica para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito aquí, por ejemplo .un trastorno o enfermedad que responde a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tal como por ejemplo, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Ménière, 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), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica tal como la demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), curación de heridas (especialmente 5 úlceras venosas y diabéticas y llagas de presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

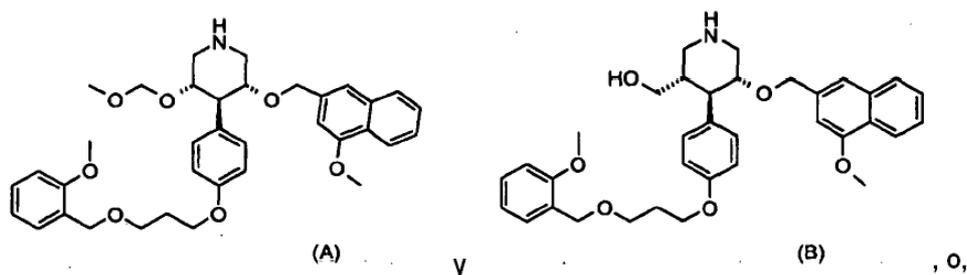
Ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los canales de calcio (CCB), antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes 10 anti-diabéticos, agentes que reducen la obesidad, bloqueadores del receptor de aldosterona, bloqueadores del receptor de la endotelina, inhibidores de la aldosterona sintasa (ASI) y los inhibidores de CETP.

El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamados inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden ser utilizados para reducir los niveles de lípidos 15 incluyendo colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fludostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de la ACE" (también llamado inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) incluye 20 moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I a angiotensina II. Tales compuestos pueden ser utilizados para la regulación de la presión arterial y para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo. Los 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 aceptable de los mismos.

El término "antagonista de la endotelina" incluye bosentán (cf. EP 526708 A), tezosentán (cf. WO 96/19459), o, las 25 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de renina" incluye ditequiren (nombre químico: $[1S-[1R^*, 2R^*, 4R^*(1R^*, 2R^*)]]-1-[(1,1\text{-dimetil-etoxi})\text{carbonil}]\text{-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[[[2-piridinilmetil]amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida}$); terlaquiren (nombre químico: $[R-(R^*, S^*)]\text{-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteineamida}$); 30 Alisquiren (nombre químico: $(2S,4S,5S,7S)\text{-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida}$) y zanquiren (nombre químico: $[1S-[1R^*[R^*(R^*)], 2S^*, 3R^*]]\text{-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida}$), o, sales de clorhidrato de los mismos, o, SPP630, SPP635 y SPP800 tal como los ha desarrollado Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de Fórmula (A) y (B):



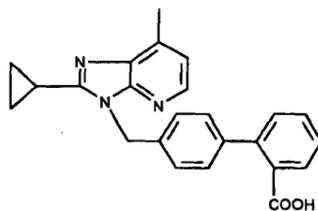
35 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alisquiren", 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 hemifumarato del mismo.

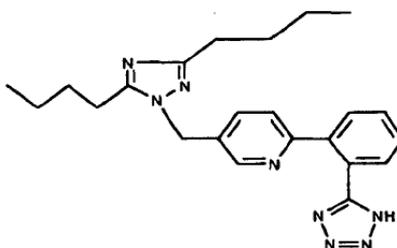
40 Se entiende que un antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que se enlaza al subtipo del receptor de AT₁ de la angiotensina II, pero no da como resultado en la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor de AT₁, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como antihipertensivos o para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo.

45 La clase de antagonistas de receptor de AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, prefiriéndose esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, puede hacerse mención de los

compuestos que se seleccionan del grupo consistente de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula

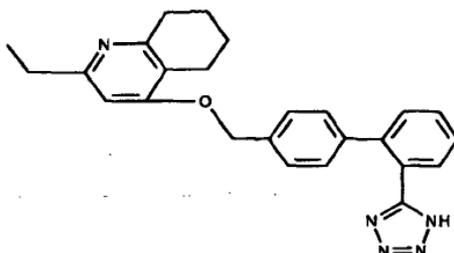


el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



5

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



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

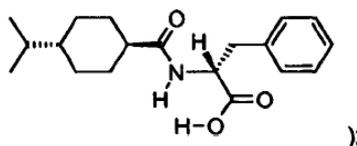
10 Antagonista del receptor AT₁ preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más preferidos el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El término "bloqueador del canal de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y no DHPS (por ejemplo, los CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipino, felodipino, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante de no DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los CCB pueden utilizarse como fármacos antihipertensivos, antiangina pectoris, o antiarrítmicos.

El término "diurético" incluye derivados tiazídicos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clortalidón).

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

20 El término "agente antidiabético" incluye potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de 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]-bencenosulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonúrida, glipizida, gliquidona, glixoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y toluilclamida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



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 en el Ejemplo 11 en la página 61, y EP 207331 A1); el dihidrato (2S)-2-bencil-3-(*cis*-hexahidro-2-isoindolinolycarbonil)-propionato de calcio (por ejemplo, mitiglinida (cf. EP 507534)); y glimepirida (cf. EP 31058). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores DPP-IV, agonistas GLP-1 y GLP-1.

El DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. Más particularmente, el DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y por lo tanto acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. El GLP-1 es un estimulador principal de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos beneficiosos directos sobre la disposición de la glucosa.

El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV son en cada caso divulgados de manera genérica y específica, por ejemplo en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se divulgan específicamente en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y el Ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

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

El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que se divulgan 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), compuestos en los cuales la funcionalidad amida terminal en carboxi de la Arg³⁶ es desplazada con GLY en la posición 37 de la molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetilo LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da preferencia especial también al análogo exendin-4 del agonista de GLP descrito por Greig et al. en Diabetologia 1999, 42, 45-50,

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

Agentes antidiabéticos adicionales incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, tales como inhibidores de las proteína tirosina fosfatasas (PTPasas), compuestos imitadores de moléculas no pequeñas antidiabéticas e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen sobre la producción de glucosa hepática desregulada, tales como los inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor X retinoide (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteínas no acopladoras (UCP); agonistas de PPARγ no glitazona; agonistas duales PPARα/PPARγ; compuestos antidiabéticos que contienen vanadio; hormonas de incretina, tales como agonistas de péptido-1 (GLP-1) y GLP1 similares al glucagón; antagonistas del receptor de imidazolina de células beta; miglitol; antagonistas α₂-adrenérgicos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

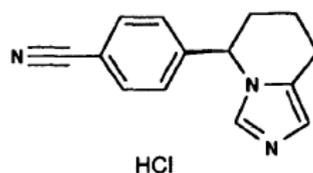
5 Se entiende que un inhibidor de la aldosterona sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintasa (CYP11B2) es una enzima mitocondrial de citocromo P450 que cataliza la última etapa de la producción de aldosterona en el córtex adrenal, es decir, la conversión de la 11-desoxicorticosterona a aldosterona. La inhibición de la producción de aldosterona con los llamados inhibidores de aldosterona sintasa es conocida por ser una variante exitosa para el tratamiento de la hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial o fallo renal. Tal actividad de inhibición de la aldosterona sintasa se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, US 2007/0049616).

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

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

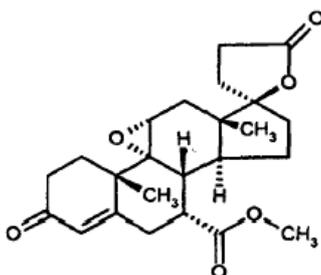
15 La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de la aromatasa no esteroideos anastrozol, fadrozol (incluyendo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

20 El más preferido inhibidor de la aldosterona sintasa no esteroidea es el (+)-enantiómero del clorhidrato de fadrozol (patentes de los Estados Unidos 4617307 y 4889861) de fórmula



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

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



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

Inhibidores de la aldosterona sintasa útiles en dicha combinación son compuestos y análogos divulgados de manera genérica y específica por ejemplo en la US2007/0049616, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí a la presente solicitud como referencia a esta publicación. Inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos, adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzocianitrilo; (4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; butil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzocianitrilo; 4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxietil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-

5 pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzotrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzotrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzotrilo; 3-Fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)benzotrilo; *cis*-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzotrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

15 Adicionalmente inhibidores de la aldosterona sintasa también incluyen compuestos y análogos divulgados en las solicitudes de patentes de los Estados Unidos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las solicitudes del PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852 WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 y en la solicitud de patente Europea EP 1886695. Inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 8-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-fluorobenzotrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzotrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-metoxibenzotrilo; 3-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzotrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)ftalonitrilo; 20 4-(8-(4-cianofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzotrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)naftalen-1-carbonitrilo; 8-[4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina como el desarrollado por Speedel o en cada caso, el (R) o (S) enantiómero de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "bloqueador del receptor de la endotelina" incluye bosentan.

25 El término "inhibidor de la CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de la CETP se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343). Los ejemplos incluyen compuestos divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,197,786 (por ejemplo, etil éster del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (torcetrapib); compuestos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 6,723,752 (por ejemplo, (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxifenil)-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos divulgados en la solicitud de Patente de los Estados Unidos Ser. No. 10/807,838; derivados de polipéptidos divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 5.512.548; derivados de rosenono lactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterilo divulgados en J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6: 1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores de la CETP también incluyen aquellos divulgados en WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Un inhibidor preferido de PDE5 es Sildenafil.

40 El segundo agente de interés particular incluye antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, agentes antidiabéticos, tales como inhibidores de DPPIV, y los inhibidores de la aldosterona sintasa.

Ejemplificación de la invención:

45 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están bien sea disponibles comercialmente o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weil 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

50 Los siguientes ejemplos están previstos para ilustrar la invención y no se deben considerar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos en el ejemplo 5-1 a 55 15-3 tienen valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10,000 nM para la NEP.

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

Condición A de HPLC:

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

Rata de flujo: 2 ml/min

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

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición B de HPLC:

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

Rata de flujo: 2 ml/min

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

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición C de HPLC:

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

15 Rata de flujo: 2 ml/min

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

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición D de HPLC:

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

Rata de flujo: 2 ml/min

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

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

25 Condición E de HPLC:

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

Rata de flujo: 2 ml/min

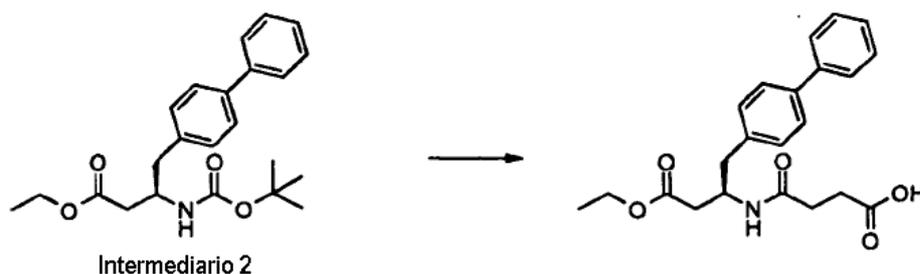
Fase móvil: A) metanol/acetonitrilo (1/1, v/v), B) HCOONH₄ 5 mM acuoso

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

30 Detección: UV a 214 nm

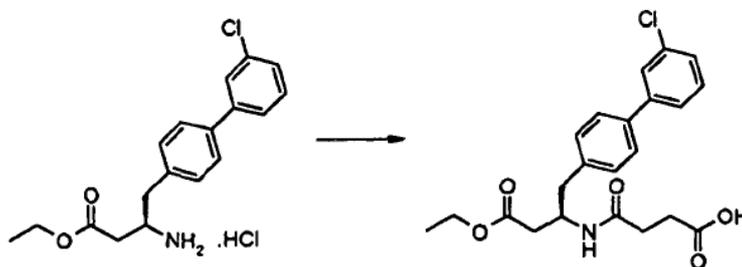
La estereoquímica relativa se determinó utilizando dos RMN dimensionales. Bajo las condiciones de reacción, no sería esperada la racemización del estereocentro que porta el grupo bis-fenilmetilo. Por lo tanto, la estereoquímica absoluta se determinó con base en la estereoquímica relativa y la estereoquímica absoluta del estereocentro que porta el grupo bisfenil-metilo.

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



5 A (R)-etil-4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato (230,1 mg, 0,600 mmol) se agrega una solución de HCl en 1,4-dioxano (3,00 ml, 12,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico. Una solución de clorhidrato de etil éster 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 deja en agitación durante 1 hora. La reacción se detiene con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel modificada con CN (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) y por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0,1%)/CH₃CN) para producir 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); MS (m+1) = 384,1; ¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*₃) δ ppm 1,21 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,31 - 2,39 (m, 2 H) 2,40 - 2,56 (m, 4 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 4,08 (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 (br. s., 1 H).

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

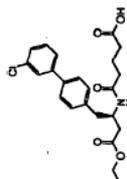
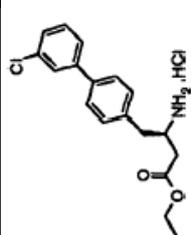
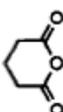
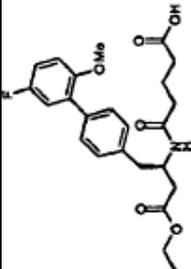
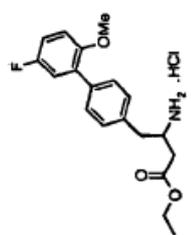
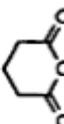
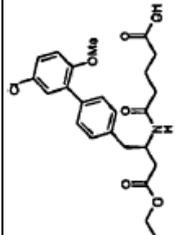
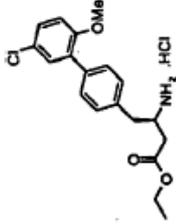
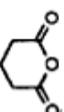


20 Una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (400 mg, 1,13 mmol), anhídrido succínico (136 mg, 1,36 mmol) y DIPEA, (0,237 mL, 1,36 mmol) en diclorometano (5 mL) se mantiene en agitación durante 2,5 horas. La reacción es detenida con HCl acuoso 1 M y extraído con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0,1%) para 100% de MeCN para producir el ácido (R)-4-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (255 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,15 minutos (condición B); MS (m+1) = 418,0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 4 H) 2,64 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 (A de ABX, *J*_{ab} = 13,6 Hz, *J*_{ax} = 7,8 Hz, 1 H) 2,99 (B de ABX, *J*_{ab} = 13,6 HZ, *J*_{bx} = 6,6 Hz, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,50 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 4 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 2H) 7,55 - 7,56 (m, 1 H).

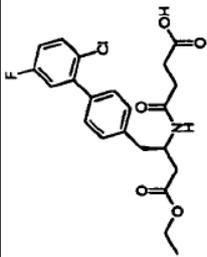
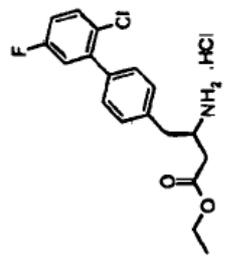
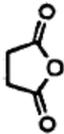
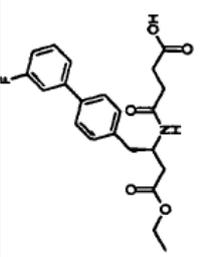
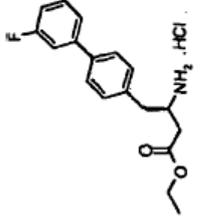
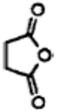
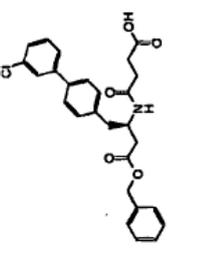
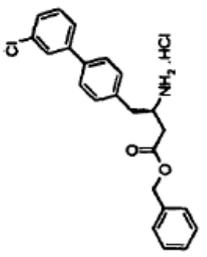
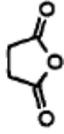
Tiempo de retención de HPLC quiral = 3,59 min. Columna: Daicel CHIRALPAK AD-H (4,6x100mm); rata de flujo = 1 ml/min.; eluyente: EtOH(que contiene TFA al 0,1%)/heptano = 4/6.

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

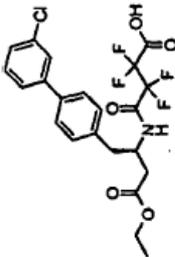
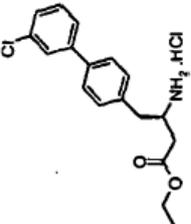
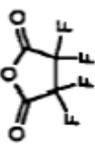
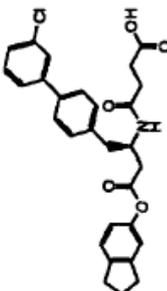
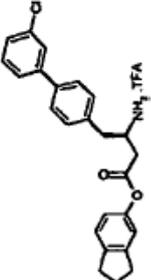
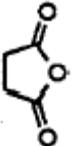
30

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-3	 <p>Ácido (R)-5-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico</p>		 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.57 min. (A)	432.1
Ejemplo 1-4	 <p>Ácido (R)-5-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico</p>		 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	0.93 min. (B)	446.3
Ejemplo 1-5	 <p>Ácido (R)-5-(1-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico</p>		 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.14 min. (B)	462.5

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-6	 <p>Ácido (R)-4-(1-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		 <p>DIPEA, DCM, Temperatura ambiente</p>	0,97 min. (B)	436.2
Ejemplo 1-7	 <p>Ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		 <p>DIPEA, DCM, Temperatura ambiente</p>	1,23 min. (B)	402.0
Ejemplo 1-8	 <p>Ácido (R)-4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		 <p>DIPEA, DCM, Temperatura ambiente</p>	1,37 min. (B)	480,2

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-9			 Piridina, Temperatura ambiente	1.32 min. (C)	490,2
Ejemplo 1-10			 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.52 min. (B)	506.4

Ejemplo 1-3: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.25 - 2.28 (m, 2 H) 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 2.50 (A de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{ax} = 5.6$ Hz, 1 H) 2.56 (B de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{bx} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.98 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 7.1$ Hz, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.50-4.58 (m, 1 H) 6.32 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

Ejemplo 1-4: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 1.86-1.97 (m, 2 H) 2.25 - 2.28 (m, 2 H) 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 2.54 (A de ABX, $J_{ab} = 16.1$ Hz, $J_{ax} = 5.6$ Hz, 1 H) 2.58 (B de ABX, $J_{ab} = 16.1$ Hz, $J_{bx} = 5.2$ Hz, 1 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.5$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, $J_{ab} = 13.5$ Hz, $J_{bx} = 7.0$ Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.47 (m, 2 H).

Ejemplo 1-5: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.25 - 2.36 (m, 4 H) 2.49 - 2.61 (m, 2 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.8$ Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.34 - 6.36 (m, 1 H) 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H) 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H).

Ejemplo 1-6: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 6 H) 2.89 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.51 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 2 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H).

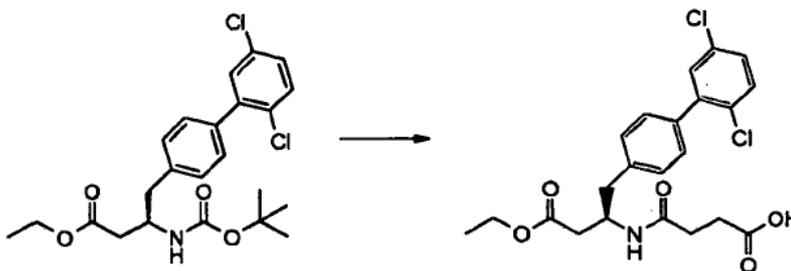
Ejemplo 1-7: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.23 - 2.27 (m, 2 H) 2.34 - 2.38 (m, 2 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 2.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 12.04 (s, 1 H).

Ejemplo 1-8: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 2.50 - 2.64 (m, 4 H) 2.81 - 2.87 (m, 1 H) 2.95 - 3.00 (m, 1 H) 4.49 - 4.56 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.54 (m, 13 H).

Ejemplo 1-9: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.22-1.25 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.52-4.59 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.59 (t, $J = 2.02$ Hz, 1 H).

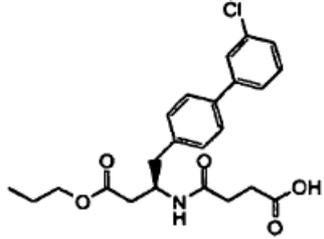
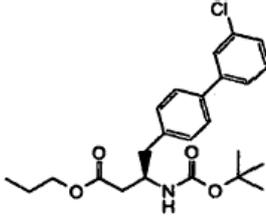
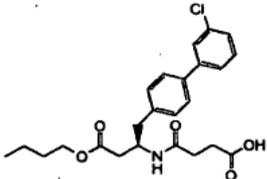
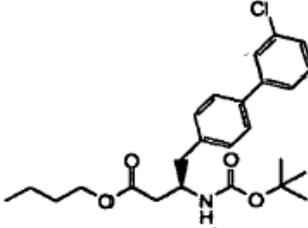
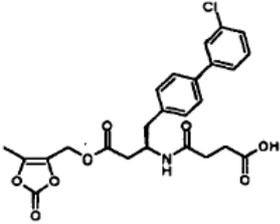
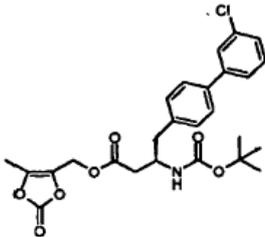
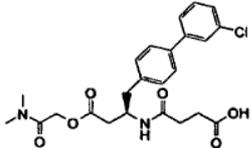
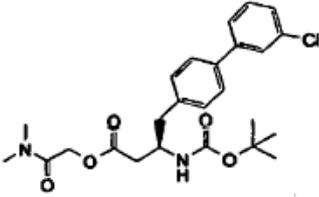
Ejemplo 1-10: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 2.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.70 (dd, $J = 16.2, 5.6$ Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 16.2, 5.1$ Hz, 1 H), 2.83 - 2.98 (m, 5 H), 3.04 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 3 H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.43 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 9.34 (br. s., 1 H).

Ejemplo 1-11: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico

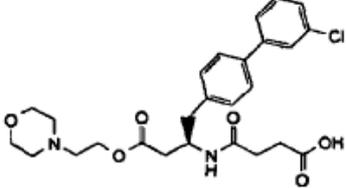
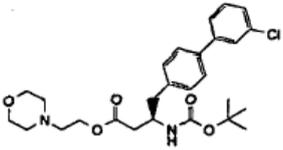


A 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (1.09 g, 2.33 mmol) se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (5.81 mL, 23.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra para producir clorhidrato de 3-amino-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo. A continuación, una solución del producto, anhídrido succínico (280 mg, 2.80 mmol) y DIPEA (0,489 mL, 2.80 mmol) en diclorometano (15 mL) se mantiene en agitación durante 2 horas. La reacción es detenida con HCl 1 M acuoso y extraído con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0,1%) para 100% de MeCN para producir el ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (553 mg) como un sólido blanco; tiempo de retención de HPLC = 1.02 minutos (condición B); MS ($m+1$) = 452.14; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 6 H) 2.89 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.53 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 3 H) 7.32 - 7.40 (m, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-11:

Ejemplo	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-12	 <p>Propil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>		1.24 min. (B)	432.3
Ejemplo 1-13	 <p>Butil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>		1.34 min. (B)	446.2
Ejemplo 1-14	 <p>5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il metil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>		1.12 min. (B)	502.2
Ejemplo 1-15	 <p>Dimetilcarbamoilmetil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>		0,89 min. (B)	475.3

(continuación)

Ejemplo	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-16	 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		0,99 min. (B)	503.5

5 **Ejemplo 1-12:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.49 - 1.61 (m, 2 H), 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 2.32 - 2.39 (m, 2 H), 2.45 (dd, J = 6.9, 3.4 Hz, 2 H), 2.78 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.21 - 4.33 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 (t, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

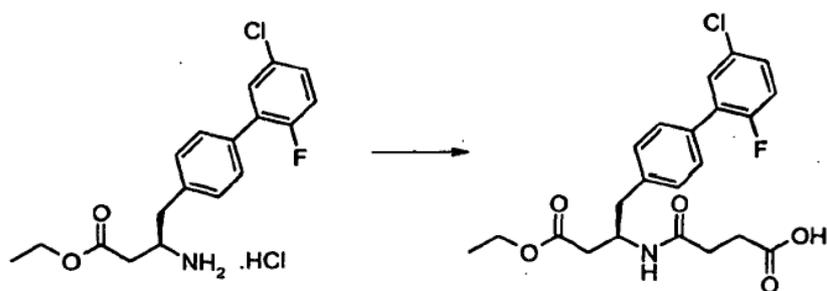
10 **Ejemplo 1-13:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 2.43 - 2.59 (m, 4 H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.85 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 1 H), 4.03 - 4.18 (m, 2 H), 4.43 - 4.56 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.55 (t, J = 1.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 1-14: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.44 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.48 - 2.57 (m, 1 H), 2.57 - 2.73 (m, 3 H), 2.87 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 6.32 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 1-15:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.48 - 2.59 (m, 3 H), 2.61 - 2.71 (m, 3 H), 2.91 - 3.06 (m, 8 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.67 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 3 H), 7.45 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.55 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1 H).

20 **Ejemplo 1-16:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 2.32 - 2.41 (m, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.57 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 36.1 Hz, 2 H), 3.15 (br. s., 2 H), 3.31 - 3.50 (m, 4 H), 3.52 - 4.05 (m, 4 H), 4.25 - 4.40 (m, 3 H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 3 H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 10,06 (br. s., 1 H), 12.17 (br. s., 1 H).

Ejemplo 1-17: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



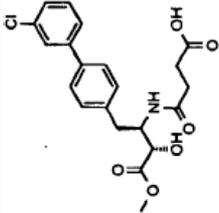
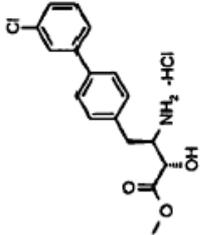
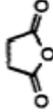
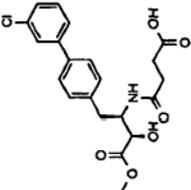
25 Una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (293 mg, 0,777 mmol), anhídrido succínico (93 mg, 0,932 mmol) y DIPEA (0,204 mL, 1.165 mmol) en diclorometano (4 mL) se mantiene en agitación durante 1.5 horas. La reacción es detenida con HCl 1 M acuoso y extraído con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0,1%) para 100% de MeCN para producir el ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (294 mg). Tiempo de retención de HPLC =

30

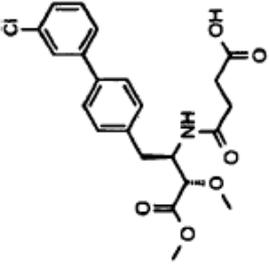
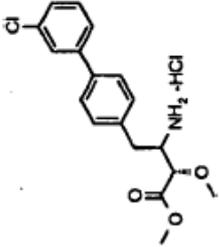
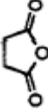
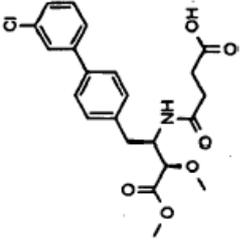
ES 2 602 902 T3

1.03 minutos (condición B); MS (m+1) = 436.2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 4 H) 2.64 - 2.68 (m, 2 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.64 Hz, J_{ax} = 7.83 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.64 Hz, J_{bx} = 6.57 Hz, 1 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 6.60 (br d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 3 H) 7.39 - 7.41 (m, 1 H) 7.44 - 7.46 (m, 2H).

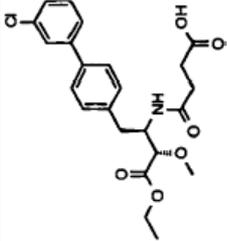
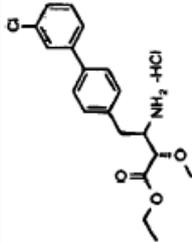
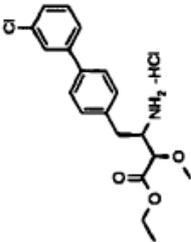
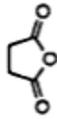
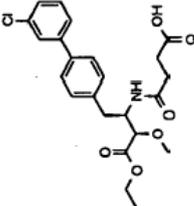
- 5 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-17:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-18	 <p>Metil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-2-hidroxi-butírico</p>	 <p>Intermediario 50</p>	 <p>Et₃N, DCM</p>	1.29 min. (A)	420,0
	 <p>Metil éster del ácido (2R,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-2-hidroxi-butírico</p>				

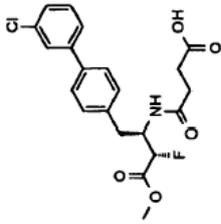
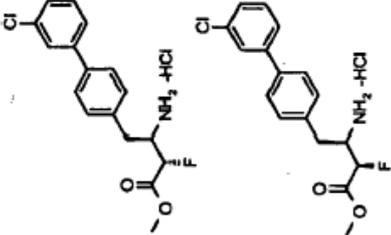
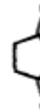
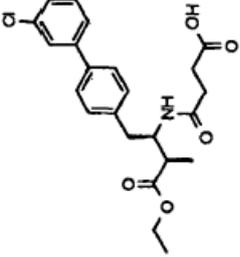
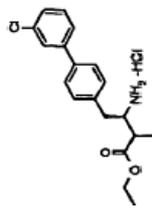
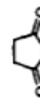
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-19	 <p>Metil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-ii)-2-metoxi-butírico</p>	 <p>Intermediario 51</p>	 <p>DIPEA, DCM</p>	1.21 min. (A)	434.2
	 <p>Metil éster del ácido (2R,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-ii)-2-metoxi-butírico</p>				

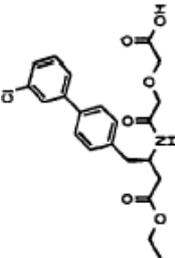
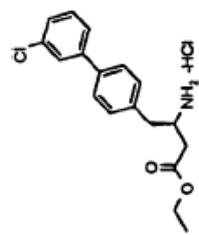
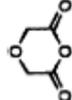
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-20	 <p>Etil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico</p>	  <p>Intermediario 52</p>	 DIPEA, DCM	1.57 min. (A)	448.3
	 <p>Etil éster del ácido (2R,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico</p>				

(continuación)

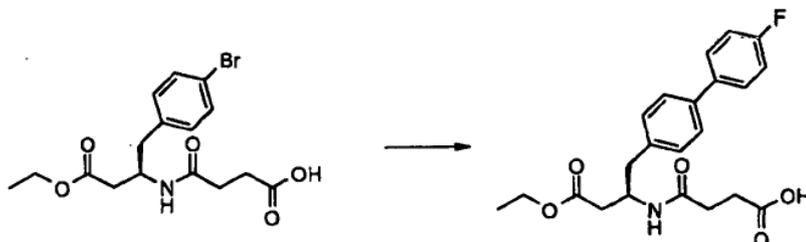
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-21	 <p>Metil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-ii)-2-fluoro-butírico</p>	 <p>Intermediario 53</p>	 <p>Et₃N, DCM</p>	0,83 min. (B)	422.1
Ejemplo 1-22	 <p>Etil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-ii)-2-metil-butírico</p>	 <p>Nuevo intermediario 54</p>	 <p>Et₃N, DCM</p>	0,98 min. (B)	432

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-23	 <p>Etil éster del ácido (R)-3-(2-(2-Carboximetoxi-acetilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-yl)-butírico</p>		 <p>Et₃N, DCM</p>	0,75 min. (B)	434

Ejemplo 1-20: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 ppm 1.15 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H), 2.24 - 2.34 (m, 4 H), 2.74 (dd, *J* = 8.59, 13.39 Hz), 2.88 (dd, *J* = 6.32, 13.39 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 2.78 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 7.07, 13.89 Hz, 2 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.08 Hz, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, *J* = 7.83 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 3.34 Hz), 7.71 (t, *J* = 1.77 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H).

5 **Ejemplo 2-1:** Síntesis de etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluorobifenil-4-il)-butírico

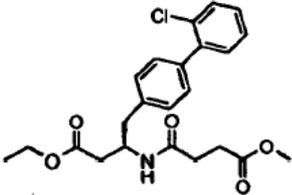
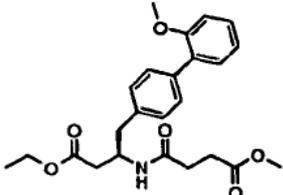
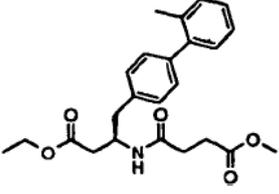
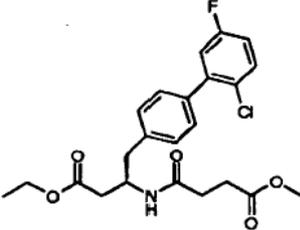
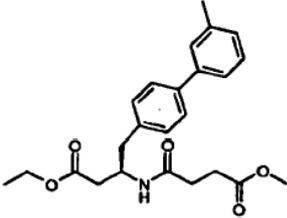
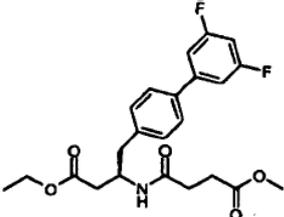


Una mezcla de ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (50 mg, 0,129 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (27.2 mg, 0,194 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.96 mg, 0,013 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0,129 mL, 0,259 mmol) en tolueno (1 mL) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 13 horas, la solución es enfriada a temperatura ambiente y luego se detuvo con HCl acuoso 1 M. Los productos son extraídos con acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0,1%)/CH₃CN), y luego se liofiliza para producir etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluorobifenil-4-il)-butírico (29.2 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.26 minutos (condición B); MS (*m*+1) = 402.2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, *J*_{ab} = 13.7 Hz, *J*_{ax} = 7.9 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, *J*_{ab} = 13.7 Hz, *J*_{bx} = 6.6 Hz, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.52 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) 7.46 - 7.55 (m, 4 H).

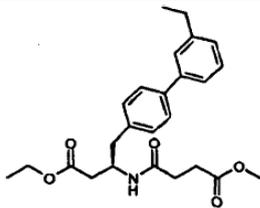
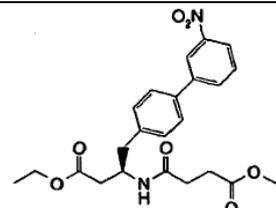
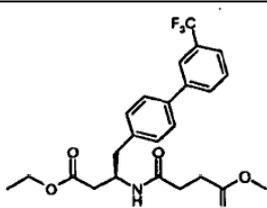
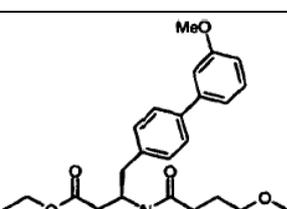
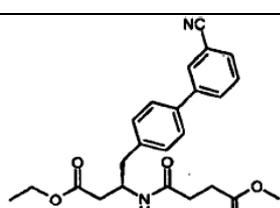
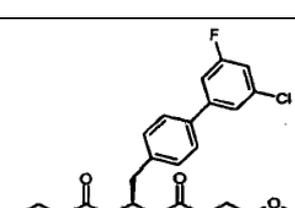
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2-1:

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-2		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>p</i> -clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	1.49 min. (B)	418.1
Ejemplo 2-3		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>m</i> -fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.24 min. (B)	416.1
Ejemplo 2-4		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>o</i> -fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.25 min. (B)	416.1

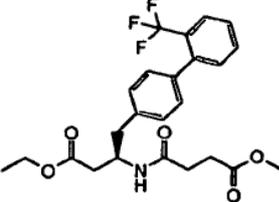
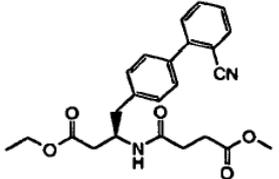
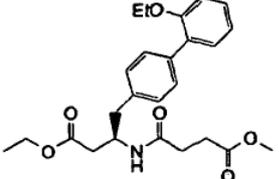
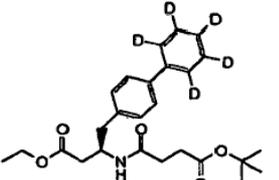
(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-5		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>o</i> -clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.33 min. (B)	432.1
Ejemplo 2-6		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>o</i> -metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.22 min. (B)	428.2
Ejemplo 2-7		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>o</i> -toluilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.35 min. (B)	412.2
Ejemplo 2-8		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.28 min. (B)	450,3
Ejemplo 2-9		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>m</i> -toluilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.28 min. (B)	412.2
Ejemplo 2-10		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3,5-difluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.23 min. (B)	434.2

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-11		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-etilfenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.40 min. (B)	426.3
Ejemplo 2-12		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-nitrofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.16 min. (B)	443.2
Ejemplo 2-13		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-(trifluorometil)fenil borónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.39 min. (G)	466.1
Ejemplo 2-14		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.19 min. (G)	428.2
Ejemplo 2-15		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-cianobenzenoborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	0,98 min. (B)	423.2
Ejemplo 2-16		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.45 min. (B)	450,1

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-17		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-(trifluorometil)fenil borónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.37 min. (B)	466.1
Ejemplo 2-18		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-cianofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.01 min. (B)	423.2
Ejemplo 2-19		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-etoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.29 min. (B)	442.2
Ejemplo 2-20		Complejo de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido fenil-d ₅ borónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo	1.42 min. (B)	445.2

Ejemplo 2-2: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 6 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.52 (br d, J = 9.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.39 - 7.41 (m, 2 H) 7.48- 7.51 (m, 4 H).

5

Ejemplo 2-3: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.43 - 2.65 (m, 6 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.30 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 2-4: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.85 - 3.02 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.30 (br d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.48 - 7.50 (m, 2 H).

Ejemplo 2-5: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 2.44-2.65 (m, 6 H) 2.86 - 3.02 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 5 H) 7.37 - 7.39 (m, 2 H) 7.45 - 7.47 (m, 1 H).

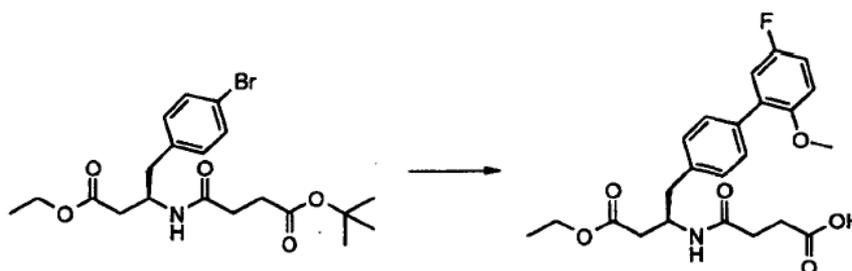
15

Ejemplo 2-6: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.44 - 2.66 (m, 6 H) 2.84 - 3.01 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.26 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 7.46 - 7.48 (m, 2 H).

Ejemplo 2-7: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 6 H) 2.85 - 3.01 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 6.30 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 8 H).

20

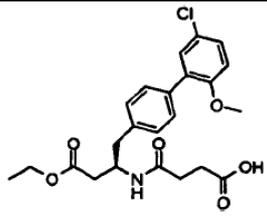
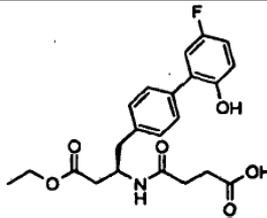
- Ejemplo 2-8:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 6 H) 2.86 - 3.03 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 1 H) 7.05 - 7.08 (m, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H).
- 5 **Ejemplo 2-9:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.41 - 2.65 (m, 9 H) 2.84 - 3.00 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.11-4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.29 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.39 (m, 6 H) 7.50 - 7.53 (m, 2 H).
- Ejemplo 2-10:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.65 (m, 6 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.33 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.76 - 6.80 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.26 - 7.27 (m, 2 H) 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H).
- 10 **Ejemplo 2-11:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.27-1.30 (m, 6 H) 2.44 - 2.57 (m, 4 H) 2.62 - 2.74 (m, 4 H) 2.84 - 3.00 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.13 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.30 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 3 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H).
- Ejemplo 2-12:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.41 - 2.65 (m, 6 H) 2.67 - 2.92 (m, 1 H) 3.00 - 3.05 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.14 - 4.22 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.33 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 3 H) 7.89 - 7.91 (m, 1 H) 8.18 - 8.20 (m, 1 H) 8.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H).
- 15 **Ejemplo 2-13:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.86 - 2.91 (m, 1 H) 2.98 - 3.03 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 4.13 - 4.22 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 6.33 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H).
- Ejemplo 2-14:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.65 (m, 6 H) 2.84 - 2.89 (m, 1 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 7.10 - 7.11 (m, 1 H) 7.15 - 7.17 (m, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H) 7.51 - 7.53 (m, 2 H).
- 20 **Ejemplo 2-15:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.58 (m, 4 H) 2.61 - 2.65 (m, 2 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 2.98 - 3.03 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.51 - 7.63 (m, 2 H) 7.78 - 7.81 (m, 1 H) 7.85 (br s, 1 H).
- 25 **Ejemplo 2-16:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.57 (m, 4 H) 2.61 - 2.64 (m, 2 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.05 (dt, $J = 8.3$ y 2.0 Hz, 1 H) 7.15-7.19 (m, 1 H) 7.26-7.28 (m, 3 H) 7.35 - 7.36 (m, 1 H) 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H).
- 30 **Ejemplo 2-17:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.69 (m, 6 H) 2.90 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.8$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 4 H) 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H).
- 35 **Ejemplo 2-18:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.91 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.01 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.41 - 7.56 (m, 2 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.75 - 7.77 (m, 1 H) 7.81 - 7.84 (m, 2 H).
- Ejemplo 2-19:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.53 (m, 4 H) 2.44 - 2.53 (m, 4 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 8.1$ Hz, 1 H) 2.98 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.99 - 4.23 (m, 4 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.27 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.20 - 7.22 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 7.41 - 7.52 (m, 2 H).
- 40 **Ejemplo 2-20:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.36-2.56 (m, 6 H) 2.84 - 3.01 (m, 4 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 6.30 - 6.35 (m, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 2 H) 7.51 - 7.54 (m, 2 H).
- 45 **Ejemplo 2-21:** Síntesis de ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



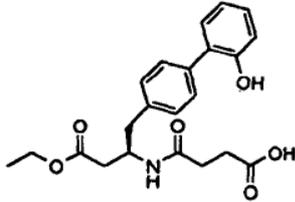
5 A una solución de 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo, el intermediario 9, (100 mg, 0,23 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (57.6 mg, 0,34 mmol) en tolueno (1 mL) y EtOH (0,1 mL) se agrega Pd(PPh₃)₄ (26.1 mg, 0,023 mmol) y Na₂CO₃ (47.9 mg, 0,45 mmol). Después de agitar a 95°C bajo nitrógeno durante 18 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con solución acuosa de HCl 1 M. El producto crudo es diluido con acetato de etilo, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 30:70) para producir 4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (65 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.44 minutos (condición B); MS (m+1) = 488.3; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 4 H) 2.90 (dd, *J* = 13.6, 6 Hz, 1 H) 3.02 (dd, *J* = 13.6, 6 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 4.49 - 4.63 (m, 1 H) 6.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H).

15 Una solución de 4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo, (65 mg, 0,13 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (671 mL, 2,68 mmol) se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0,1%)/CH₃CN), y luego se liofiliza para producir el ácido (R)4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (23 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.66 minutos (condición D); MS (m+1) = 432.3; 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H) 4.19 - 4.33 (m, 1 H) 7.04 - 7.20 (m, 3 H) 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H)

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2-21:

Ejemplo	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-22	 <p>Ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo.	1.63 min. (D)	448.2
Ejemplo 2-23	 <p>Ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-fluoro-2-hidroxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo.	1.29 min (A)	418.3

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-24	 <p>Ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(2'-hidroxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-hidroxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo.	1.65 min (D)	400,3

5

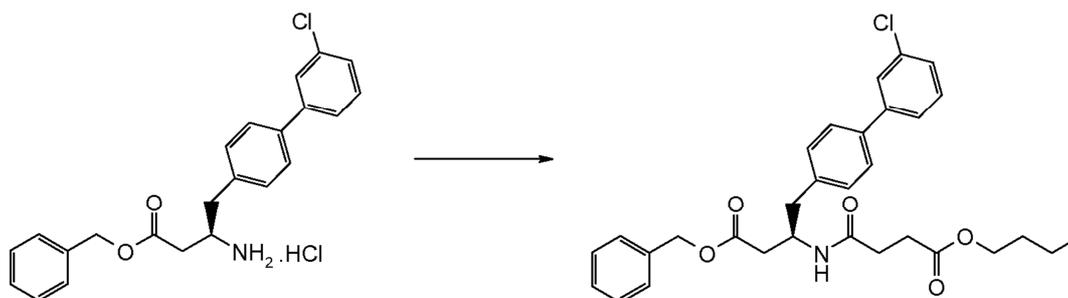
Ejemplo 2-22: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 2.36 - 2.58 (m, 6 H) 2.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) 7.17 - 7.30 (m, 4 H) 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H)

Ejemplo 2-23: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 2.23 - 2.30 (m, 2 H) 2.34 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.45 (m, 2 H) 2.75 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 2 H) 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 4.19 - 4.30 (m, 1 H) 6.87 - 6.94 (m, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.07 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

10 **Ejemplo 2-24:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.34 - 2.41 (m, 2 H) 2.43 (dd, *J* = 6.8, 3.3 Hz, 2 H) 2.68 - 2.82 (m, 2 H) 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H) 4.17 - 4.35 (m, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 1 H) 6.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 3 H) 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H) 9.46 (br. s., 1 H)

Ejemplo 3-1: Síntesis de 3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo

15

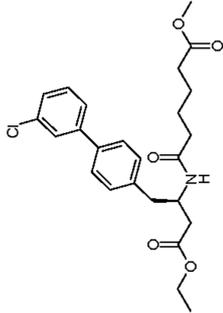
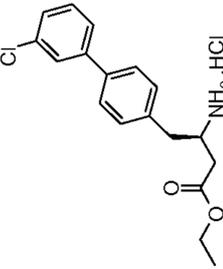
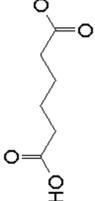
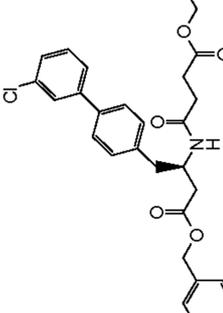
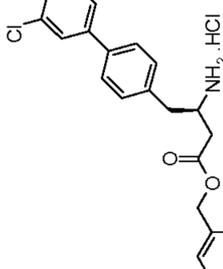
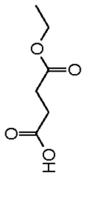
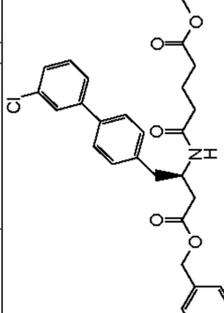
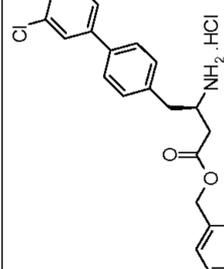
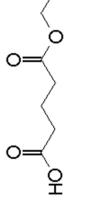


20

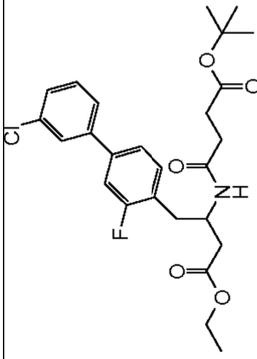
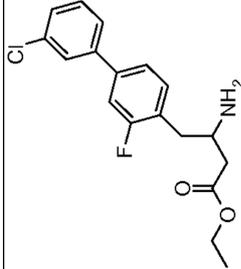
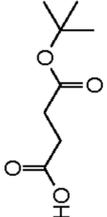
Se deja agitar una mezcla de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (150 mg, 0,360 mmol), 4-butoxi-4-oxobutanoico (107 mg, 0,540 mmol, pureza del 88%), EDCI (104 mg, 0,540 mmol), DIPEA (0,094 ml, 0,540 mmol) y HOAt (73,6 mg, 0,540 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y luego se recoge el sólido precipitado en un embudo, se lava con H₂O y se seca bajo presión reducida para producir un producto sin purificar. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc = 100: 0 a 0: 100) para obtener 3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (178,9 mg); tiempo de retención de HPLC = 1,47 minutos (condición B); MS (*m* + 1) = 536,42; 1 H RMN (400 MHz, CLORORFORM-*d*) δ ppm 0,90 - 0,94 (m, 3 H) 1,31 - 1,40 (m, 2H) 1,56 - 1,63 (m, 2H) 2,39 - 2,42 (m, 2H) 2,48 - 2,62 2,84 (A de ABX, *J*_{ab} = 13,6 Hz, *J*_{ax} = 8,1 Hz, 1 H) 2,97 (B de ABX, *J*_{ab} = 13,6 Hz, *J*_{bx} = 6,6 Hz, 1H) 4,07 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H) 4,48 - 4,56 (m, 1H) 5,12 (A de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 5,18 (B de AB, *J* = 12,1 Hz, 1 H) 6,27 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1 H) (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).

25

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-8:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-2	 <p>6-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-6-oxohexanoato de (R)-metilo</p>		 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente</p>	1,40 min (B)	460,5
Ejemplo 3-3	 <p>4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-etoxi-4-oxobutanamido) butanoato de (R)-bencilo</p>		 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente</p>	1,56 min (B)	508,3
Ejemplo 3-4	 <p>5-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoato de (R)-etilo</p>		 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente</p>	1,57 min (B)	522,4

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-5	 <p data-bbox="667 1211 748 1682">4-(1-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-yl)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de terc-butilo</p>		 <p data-bbox="587 577 646 831">EDCI, HOAt, DMF, temperatura ambiente</p>	1,46 min (B)	492,5

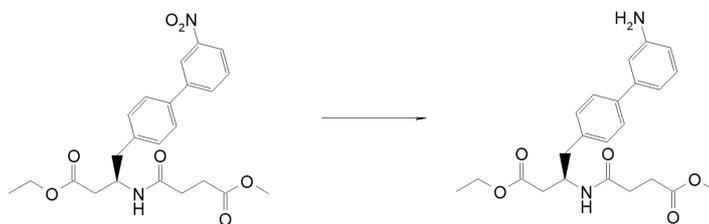
Ejemplo 3-2: 1 H RMN (400 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.58 - 1.64 (m, 4 H) 2.14 - 2.18 (m, 2 H) 2.28 - 2.32 (m, 2 H) 2.49 (A de ABX, J_{ab} = 16.2 Hz, J_{ax} = 5.3 Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, J_{ab} = 16.2 Hz, J_{bx} = 5.3 Hz, 1 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.1 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.8 Hz, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.18 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (brt, J = 1.8 Hz, 1 H)

Ejemplo 3-3: 1 H RMN (400 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.38 - 2.42 (m, 2 H) 2.49 - 2.61 (m, 4 H) 2.82 - 3.00 (m, 2 H) 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, J = 12.3 Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, J = 12.3 Hz, 1 H) 6.26 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 10 H) 7.54 - 7.54 (m, 1 H).

Ejemplo 3-4: 1 H RMN (400 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.86 - 1.92 (m, 2 H) 2.14 - 2.18 (m, 2 H) 2.24 - 2.28 (m, 2 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 2.82 - 2.99 (m, 2 H) 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 4.53 - 4.54 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, J = 12.1 Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, J = 12.1 Hz, 1 H) 6.12 - 6.14 (m, 1 H) 7.19 - 7.54 (m, 13 H).

Ejemplo 3-5: H RMN (400 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.37 - 2.40 (m, 2 H) 2.50 - 2.59 (m, 4 H) 2.98 (d, J = 7.3 Hz, 2 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.35 (br d, J = 8.8 Hz, 1H) 7.22 - 7.44 (m, 6 H) 7.54 - 7.54 (m, 1 H).

Ejemplo 3-6: Síntesis de 4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo



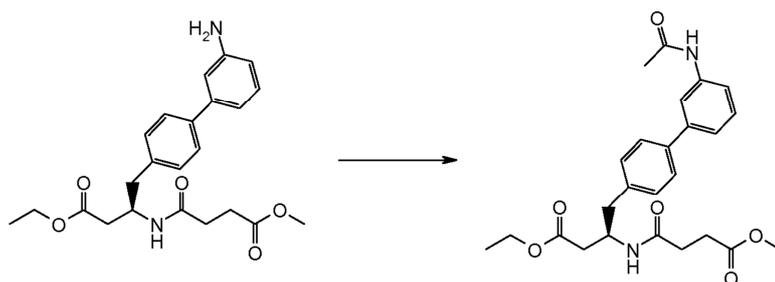
A una suspensión de (3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-nitrobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (123 mg, 0,278 mmol) y Pd/C (59,2 mg, 0,028 mmol) en EtOH (2 ml) se le permitió agitarse bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se filtra la mezcla de reacción, y se concentra la solución para producir 4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (105 mg); tiempo de retención de HPLC = 0,84 minutos (condición B); MS (m+1) = 413.1; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 2.41 - 2.65 (m, 6 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 6.31 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 6.71 - 6.74 (m, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 3 H) 7.48 - 7.50 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-6:

Ejemplo #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-7	<p>4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-bencilo</p>	<p>Ejemplo BB-13, PyBOP, indanol, DCM, temperatura ambiente</p>	1,73 min, (B)	569,5

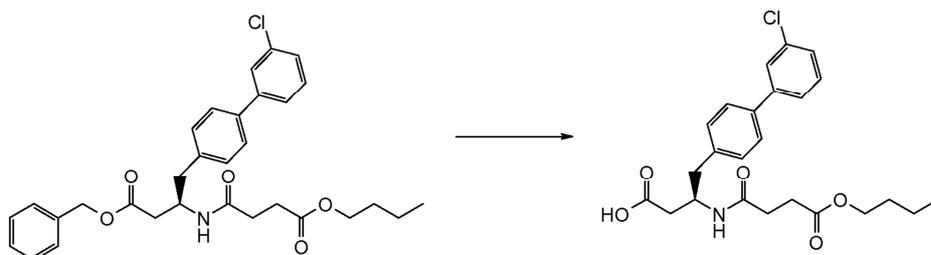
Ejemplo 3-7: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.03 - 2.11 (m, 2H) 2.48 - 2.62 (m, 4 H) 2.81 - 2.90 (m, 7 H) 2.95 - 3.00 (m, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1 H) 5.07 - 5.18 (m, 2 H) 6.23 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 6.79 - 6.82 (m, 1H) 6.92 (s, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 3 H) 7.29 - 7.45 (m, 10 H) 7.52 - 7.53 (m, 1 H)

Ejemplo 3-8: Síntesis de 4-(3'-acetamidobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo



Una solución de 4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (70,5 mg, 0,171 mmol), Et₃N (0,027 ml, 0,205 mmol) y Ac₂O (0,019 ml, 0,205 mmol) en DCM (1,7 ml) se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua. Se extraen los productos con DCM en un separador de fases y se concentra para producir un compuesto sin purificar (98 mg). El compuesto sin purificar se purifica mediante cromatografía en columna instantánea de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 10:1) para producir 4-(3'-acetamidobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (71,5 mg); tiempo de retención de HPLC = 1,45 minutos (condición D); MS (m+1) = 455.4; 1H RMN (400 MHz, CD₃CN, mezcla de rotámeros, datos para el rotámero principal) δ ppm 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.31 - 2.34 (m, 2 H) 2.40 - 2.51 (m, 4H) 2.82 - 2.84 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 6.46 (br d, J = 8.9 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 4 H) 7.52 - 7.54 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 8.37 (br s, 1 H).

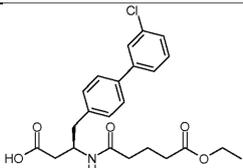
Ejemplo 3-9: Síntesis del ácido (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



Una suspensión de 3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (178,9 mg, 0,334 mmol) y Pd/C (71,0 mg, 0,033 mmol) en EtOAc (3 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtra la mezcla de reacción, y se concentra para producir el compuesto sin purificar. El residuo resultante se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua al 20% (TFA al 0,1%) hasta 100% de MeCN para producir ácido (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (90,7 mg) como un sólido decolor blanco; tiempo de retención de HPLC = 1,27 minutos (condición B); MS (m+1) = 446.24; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) 1.31 - 1.40 (m, 2H) 1.55 - 1.62 (m, 2 H) 2.43 - 2.47 (m, 2 H) 2.52 - 2.69 (m, 4 H) 2.93 (A de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{ax} = 7.7 Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 6.8 Hz, 1 H) 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, J = 1.8 Hz, 1H).

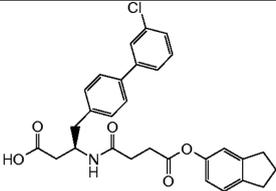
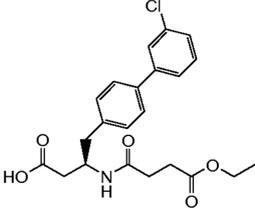
Tiempo de retención de HPLC quiral = 4,33 min. Columna: Daicel CHIRALPAK IA (4,6 x 100mm); velocidad de flujo = 1ml/min.; eluyente: EtOH(que contiene TFA al 0,1%)/heptano = 10/90 a 70/30 en 10 min. (gradiente lineal).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-8:

Ejemplo #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-10	 <p>Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-etoxi-5-oxopentanamido)butanoico</p>	Pd/C, H ₂ , EtOAc, temperatura ambiente	1,08 min, (B)	432,4

30

(continuación)

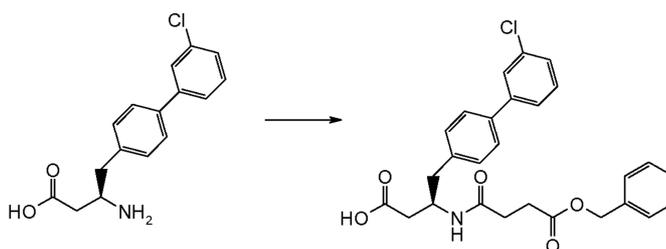
Ejemplo #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-11	 <p>Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-yl)-3-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4-oxobutanamido)butanoico</p>	Pd/C, H ₂ , EtOAc, acetona, temperatura ambiente	1,36 min (B)	506,4
Ejemplo 3-12	 <p>Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-etoxi-4-oxobutanamido)butanoico</p>	Pd/C, H ₂ , EtOAc, temperatura ambiente	1,00 min (B)	418,4

Ejemplo 3-10: 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 1.86-1.93 (m, 2 H) 2.57 (A de ABX, J_{ab} = 16.3 Hz, J_{ax} = 5.7 Hz, 1 H) 2.64 (B de ABX, J_{ab} = 16.3 Hz, J_{bx} = 5.2 Hz, 1 H) 2.94 (A de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 7.2 Hz, 1 H) 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.51 - 4.60 (m, 1 H) 6.17 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.45 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, J = 1.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-11: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.07 (quint, J = 7.4 Hz, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 4 H) 2.82 - 3.02 (m, 8 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.28 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 6.78 - 6.81 (m, 1 H) 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 6 H) 7.41 - 7.44 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 2 H) 7.53 - 7.54 (m, 1 H).

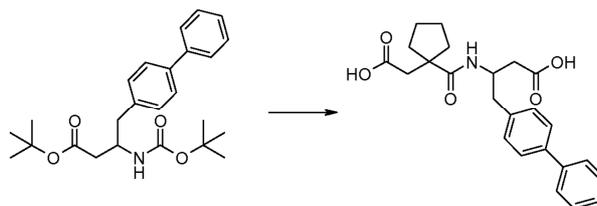
Ejemplo 3-12: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 6 H) 2.93 (A de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 6.7 Hz, 1 H) 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.35 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, J = 1.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-13: Síntesis de ácido (R)-3-(4-(benziloxi)-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



Se añadió una solución de mono-bencil éster del ácido succínico (71,1 mg, 0,342 mmol), EDCI (65,5 mg, 0,342 mmol) y HOAt (46,5 mg, 0,342 mmol) en DMF (1 ml), que se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añade a una solución de ácido (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (66 mg, 0,228 mmol) y DIPEA (0,080 ml, 0,456 mmol) en un disolvente mixto de DMF (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se deja en agitación durante 3 horas, y después se diluye con H₂O. Los productos se extraen dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para producir un compuesto sin purificar. El residuo resultante se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua al 20% (TFA al 0,1%) hasta 100% de MeCN para producir ácido (R)-3-(4-(benciloxi)-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (42,4 mg) como un sólido blanco; tiempo de retención de HPLC = 1,22 minutos (condición B); MS (m + 1) = 480,35; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,44 - 2,75 (m, 6 H) 2,86 - 2,99 (m, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 6,29 (d ancho, J = 8,6 Hz,) 6,97 - 7,07 (m, 10H) 7,25 - 7,36 (m, 2H) 7,42 - 7,50 (m, 2 H) 7,54 (t ancho, J = 1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-14 Síntesis de ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(1-(carboximetil)ciclopentanocarboxamido)butanoico



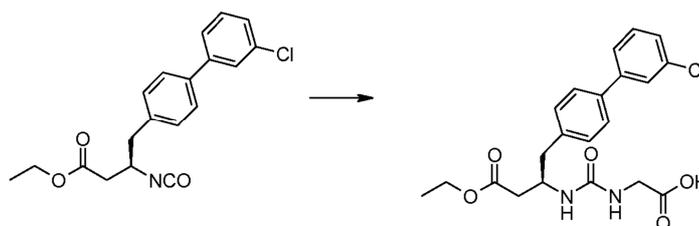
A 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (110 mg, 0,267 mmol), se le añadió una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,668 ml, 2,67 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra para producir clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 3-amino-4-bifenil-4-il-butírico sin purificar.

- 5 A continuación, a una solución de EDCI (51,2 mg, 0,267 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (36,4 mg, 0,267 mmol) y una 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 de antemano, se le añade el clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 3-amino-4-bifenil-4-il-butírico sin purificar y DIPEA (0,093 ml, 0,535 mmol). Después de agitar durante 2,5 horas, se diluye la mezcla de reacción con H₂O, y los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Heptano / EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir 3-1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de terc-butilo (38 mg) sin purificar.

- 15 A continuación, a la solución del 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de terc-butilo (38 mg) en DCM (0,7 ml), se le añadió TFA (0,263 ml, 3,42 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentra para producir ácido 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoico sin purificar (39 mg).

- 20 A continuación, se deja agitar una suspensión del producto en sin purificar (39 mg) y Pd/C (16,6 mg, 7,8 mmol) en EtOH (1 ml) bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra para producir un compuesto sin purificar. El residuo resultante se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua al 20% (TFA al 0,1%) hasta 100% de MeCN para producir ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(1-(1-(carboximetil)ciclopentanocarboxamido)butanoico (12,7 mg); tiempo de retención de HPLC = 1,16 minutos (condición B); MS (m + 1) = 410,1; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,39 - 1,53 (m, 6 H) 1,83 - 1,98 (m, 2H) 2,34 - 2,45 (m, 1H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 4,21 - 4,33 (m, 1 H) 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,32 - 7,37 (m, 2H) 7,43 - 7,46 (m, 2 H) 7,55 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,64 (m, 2 H) 7,84 (d ancho, J = 8,9 Hz, 1 H).

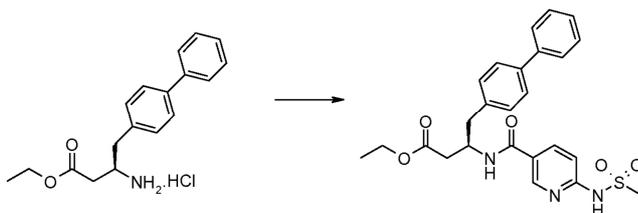
- 25 **Ejemplo 3-15** Síntesis del éster etílico del ácido (R)-3-(3-carboximetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



- 30 A una solución de 2-aminoacetato de t-butilo (19,08 mg, 0,145 mmol) y DIEA (18,8 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 mL) se le añade Intermediario 45 (50 mg, 0,145 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa el disolvente a presión reducida para producir éster etílico del ácido (R)-3-(3-tert-butoxicarbonilmetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico.

- 35 A continuación, a una solución del diéster anterior (70 mg, 0,147 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade TFA (4 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se eliminan a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua al 35% hasta 100% de MeCN (+TFA al 0,1%). La liofilización de las fracciones apropiadas produce el compuesto del título; tiempo de retención de HPLC 1,42 minutos (condición C); MS 419,1 (M + 1); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,17 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,41 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 2,77 - 2,79 (m, 2H), 3,66 - 3,68, 2H), 4,04 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,08 - 4,15 (m, 1 H), 6,13 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 6,24 (d, J = 8,59 Hz, 1H) , 7,28 - 7,30 (m, 2H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,48 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,62 - 7,64 (m, 3H), 7,71 (t, J = 1,77 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H).

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



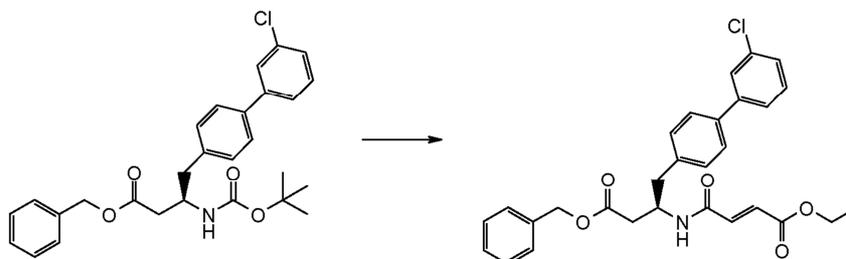
5 A una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (103 mg, 0,32 mmol) y ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico, intermediario 15 (84 mg, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,18 ml, 1,29 mmol) y HATU (159 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. El compuesto sin purificar se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs. El producto sin purificar se enfría con NaHCO₃ saturado, se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava seis veces con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El compuesto sin purificar se purifica mediante RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0,1%)/CH₃CN) para producir 4-(bifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoato de (R)-etilo en forma de un sólido blanco (4,1 mg).
 10 Tiempo de retención de HPLC = 1,61 minutos (condición A); MS (m + 1) = 482,3. 1H RMN (400 MHz, CLORORFORMO-d) δ ppm 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,56 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 3,05 (dd, J = 13,6, 6,1 Hz, H), 3,16 (s, 3H), 4,08 - 4,18 (m, 2 H), 4,57 - 4,71 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) (D, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26- 7,31 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 5 H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de Referencia A:

Ejemplo	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4 - 1	 3-(4-amino-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 EDCI y HOAt usados en vez de HATU	1,49 min (A)	417,3

15 **Ejemplo 4-1:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.38 - 2.60 (m, 6 H) 2.78 - 2.94 (m, 2 H) 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.40 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 4 H) 7.60 (t, J = 1.89 Hz, 1 H)

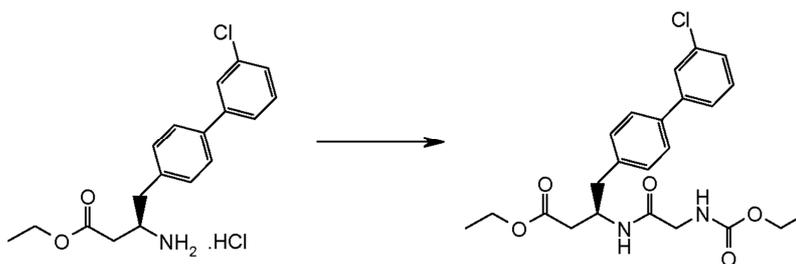
20 **Ejemplo 4-2:** Síntesis de 4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-etilo



25 Al 3-amino-4 (3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (87,6 mg, 0,183 mmol) se le añade una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,456 ml, 1,825 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida para producir clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo. Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo, éster monoetílico de ácido fumárico (33,4 mg, 0,220 mmol), EDCI (63,3 mg, 0,330 mmol), DIPEA (0,058 ml, 0,330 mmol) y HOAt (44,9 mg, 0,330 mmol) en DMF (1,8 ml) se deja agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se

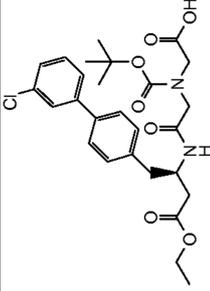
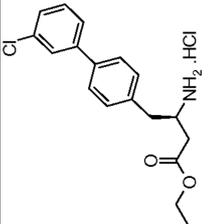
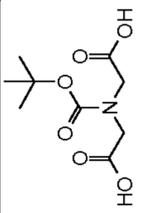
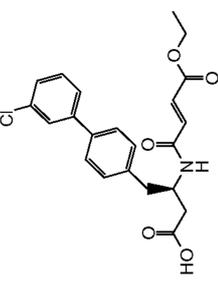
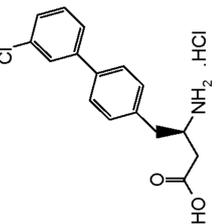
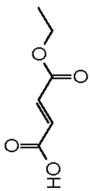
5 diluye con agua, y luego se extraen los productos con EtOAc. La capa orgánica se lava con NH₄OH, HCl acuoso 1 M y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra para producir un compuesto sin purificar. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir 4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-etilo (72,9 mg); tiempo de retención de HPLC = 1,40 minutos (condición B); MS (m + 1) = 506,3; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.58 (A de ABX, J_{ab} = 16.4 Hz, J_{ax} = 5.3 Hz, 1 H) 2.6 (B de ABX, J_{ab} = 16.4 Hz, J_{bx} = 5.1 Hz, 1 H) 2.88 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.1 Hz, 1 H) 3.03 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.56 - 4.64 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, J = 12.1 Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, J = 12.1 Hz, 1 H) 6.57 (br d, J = 9.1 Hz, 1 H) 6.77 (A de AB, J = 15.4 Hz, 1 H) 6.81 (B de AB, J = 15.4 Hz, 1 H) 7.19 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.29 - 7.47 (m, 10 H) 7.53 - 7.54 (m, 1 H).

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



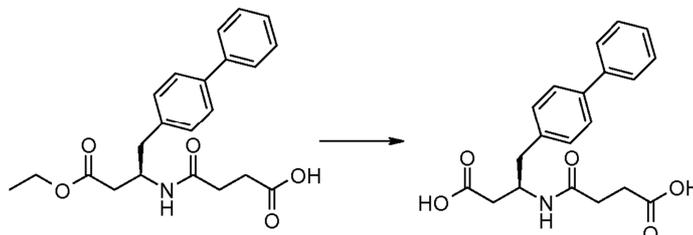
15 Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (173 mg, 0,488 mmol), ácido 2-(etoxicarbonilamino)acético (86 mg, 0,488 mmoles), EDCI (140 mg, 0,732 mmol), DIPEA (0,128 ml, 0,732 mmoles), y HOAt (100 mg, 0,732 mmol) en DMF (2,5 ml) se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y después el sólido precipitado se recoge en un embudo, se lava con H₂O y se seca en condiciones de presión reducida para producir un compuesto sin purificar. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(etoxicarbonilamino)acetamido)butanoato de (R)-etilo (161 mg); tiempo de retención de HPLC = 1,16 minutos (condición B); MS (m + 1) = 447,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.25 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 1.29 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 2.50 (A de ABX, J_{ab} = 16.2 Hz, J_{ax} = 5.3 Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, J_{ab} = 16.2 Hz, J_{bx} = 5.3 Hz, 1 H) 2.89 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.6 Hz, 1 H) 3.80 (be d, J = 5.8 Hz, 2 H) 4.12 - 4.23 (m, 4 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.15 (br s, 1 H) 6.64 (br d, J = 8.8 Hz, 1H) 7.25 - 7.27 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

25 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-3:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-4	 <p>Ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonil(2-(1-(3'-cloro bifeníl-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)amino)acético</p>		 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente</p>	1,53 min (A)	533,2
Ejemplo 4-5	 <p>Ácido 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-etoxi-4-oxobutanamido) butanoato de (R)-butanoico</p>		 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente</p>	1,00 min (B)	416,1

Ejemplo 4-5: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.64 (A de ABX, $J_{ab} = 16.8$ Hz, $J_{ax} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.68 (B de ABX, $J_{ab} = 16.8$ Hz, $J_{bx} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.97 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 8.1$ Hz, 1 H) 3.08 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.58- 4.67 (m, 1 H) 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.80 (A de AB, $J = 15.4$ Hz, 1 H) 6.97 (B de AB, $J = 15.4$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.45 (m, 1 H) 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

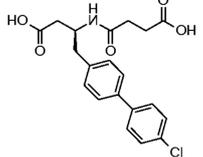
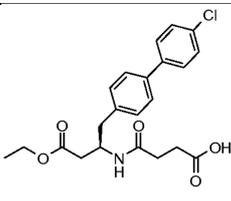
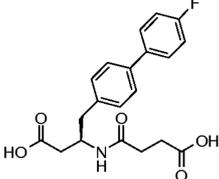
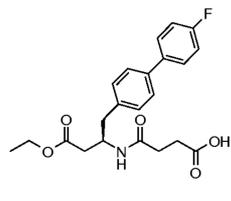
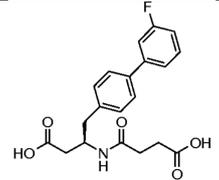
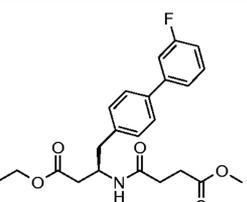
Ejemplo 5-1 Síntesis de ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropilamino)butanoico



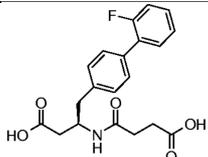
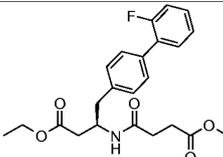
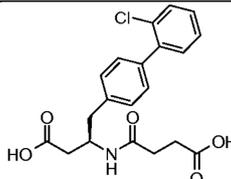
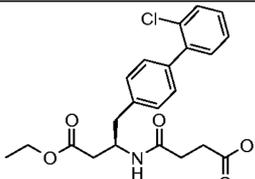
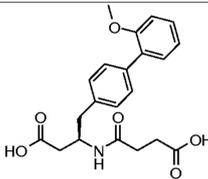
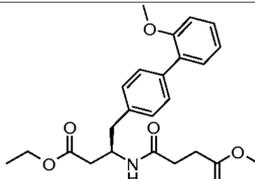
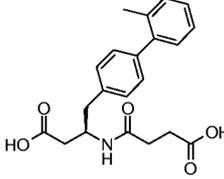
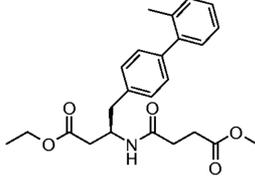
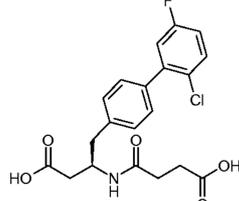
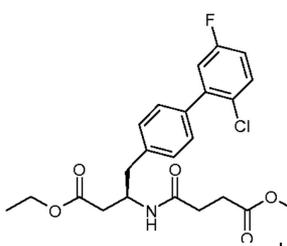
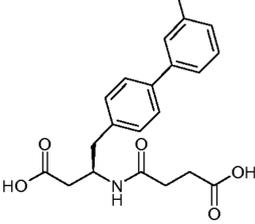
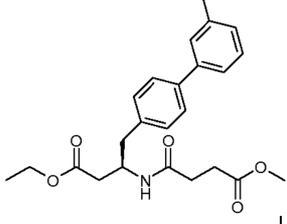
Ejemplo 1-1

A una solución de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (61,2 mg, 0,160 Mmol) en THF (1,6 ml) y metanol (0,2 ml), se le añade solución acuosa 1 M de NaOH (0,638 ml, 0,638 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, la reacción se detiene con HCl acuoso 0,1 M y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para producir ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropilamino)butanoico (54,9 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,33 minutos (Condición A); MS ($m + 1$) = 356,1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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).

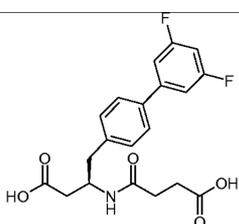
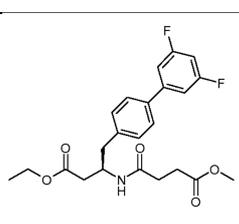
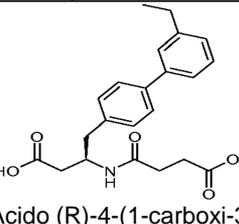
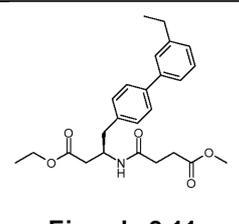
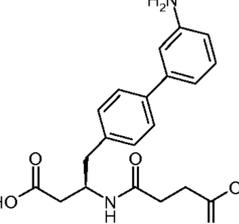
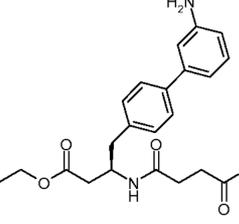
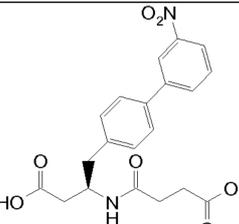
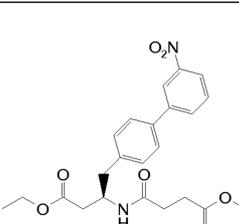
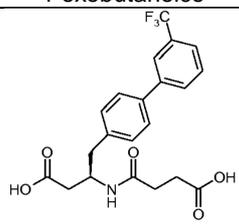
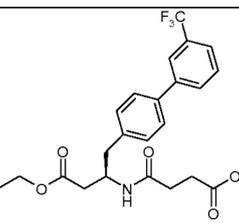
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5-1:

Ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-2	 Ácido (R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(4'-clorobifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-2	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.10 min. (A)	389.9
Ejemplo 5-3	 Ácido (R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(4'-fluorobifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-1	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.87 min (A)	3373.9
Ejemplo 5-4	 Ácido (R)-3-(3-carboxipropionilamino)-4-(3'-fluorobifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-3	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.69 min. (B)	374.0

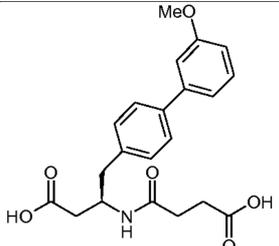
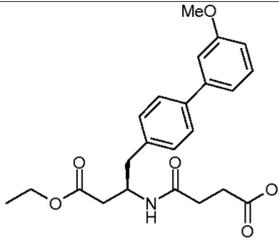
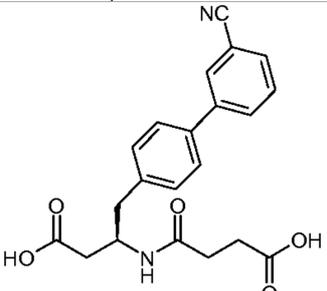
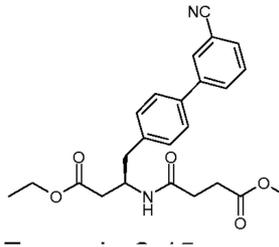
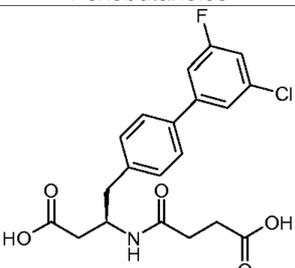
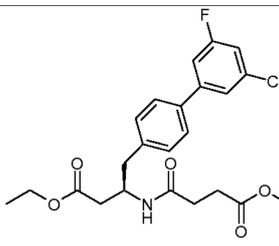
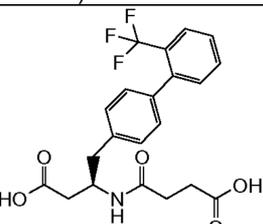
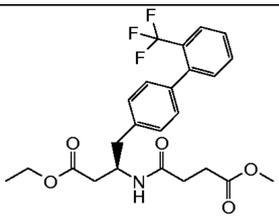
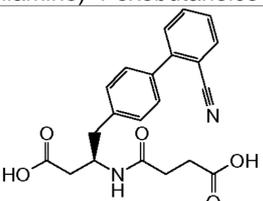
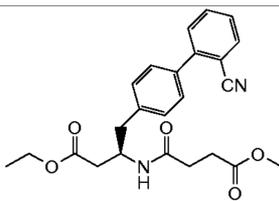
(continuación)

Ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-5	 <p>Ácido (R)-3-(3-carboxipropionil amino)-4-(2'-fluorobifenil-4-il)-butirico</p>	 <p>Ejemplo 2-4</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.80 min. (B)	373.9
Ejemplo 5-6	 <p>Ácido (R)-3-(3-carboxipropionil amino)-4-(2'-clorobifenil-4-il)-butirico</p>	 <p>Ejemplo 2-5</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.74 min. (B)	390.0
Ejemplo 5-7	 <p>Ácido (R)-3-(3-carboxipropionil amino)-4-(2'-metoxibifenil-4-il)-butirico</p>	 <p>Ejemplo 2-6</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.61 min. (B)	386.1
Ejemplo 5-8	 <p>Ácido (R)-3-(3-carboxipropionil amino)-4-(2'-metilbifenil-4-il)-butirico</p>	 <p>Ejemplo 2-7</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.94 min. (B)	370.0
Ejemplo 5-9	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-yl)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-8</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.74 min (B)	408.2
Ejemplo 5-10	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-9</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.55 min. (B)	370.1

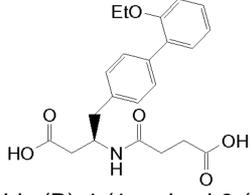
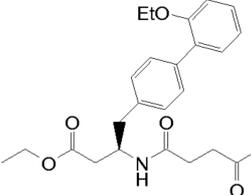
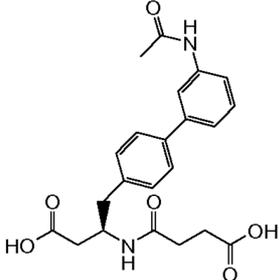
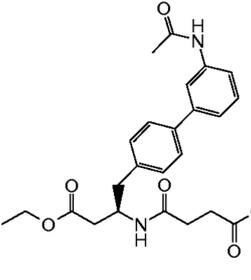
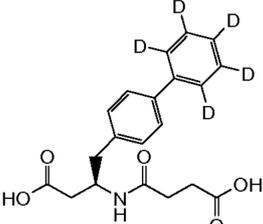
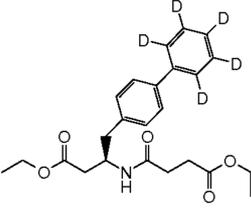
(continuación)

Ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-11	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3',5-difluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-10</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.46 min. (B)	392.1
Ejemplo 5-12	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3',etilbifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-11</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.70 min. (B)	384.3
Ejemplo 5-13	 <p>Ácido (R)-4-(3'-aminobifenil-4-il)-3(3-carboxipropanamido)-4-butanoico</p>	 <p>Ejemplo 3-6</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.88 min (A)	371.2
Ejemplo 5-14	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-nitrobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-12</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.41 min (D)	401.2
Ejemplo 5-15	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-13</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.59 min. (H)	424.2

(continuación)

Ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-16	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-14</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.44 min. (H)	386.2
Ejemplo 5-17	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-cianobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-15</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.49 min. (B)	381.1
Ejemplo 5-18	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-16</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.02 min. (B)	408.1
Ejemplo 5-19	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-17</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0.53 min. (B)	424.0
Ejemplo 5-20	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-cianobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplo 2-18</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.11 min. (A)	381.1

(continuación)

Ejemplo	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-21	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-etoxybifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>	 <p>Ejemplos 2-19</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.51 min. (D)	400.5
Ejemplo 5-22	 <p>Ácido (R)-4-(3'-acetamidobifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico</p>	 <p>Ejemplo 3-8</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1.18 min. (D)	413.2
Ejemplo 5-23	 <p>Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2',3',4',5',6'-d5-bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico,</p>	 <p>Ejemplo 2-20</p>	NaOH acuoso, THF, MeOH, 50°C	0.68 min. (B)	361.2

Ejemplo 5-2: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 4.42 - 4.48 (m, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 2 H) 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).

Ejemplo 5-3: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.85 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 HZ, 1 H) 2.91 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.2 HZ, 1 H) 4.42 - 4.48 (m, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 2H) 7.31 (A de AB, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.52 (B de AB, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.58 - 7.62 (m, 2 H).

Ejemplo 5-4: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.44 (m, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 4 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 HZ, 1 H) 2.92 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 HZ, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1H) 7.32 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).

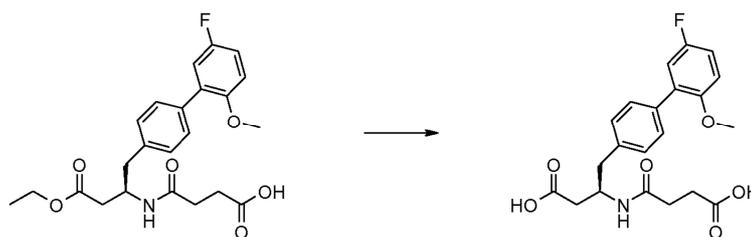
Ejemplo 5-5: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40 - 2.43 (m, 2 H) 2.46 - 2.56 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{ax} = 7.7 HZ, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{bx} = 6.2 HZ, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 3 H) 7.44 - 7.48 (m, 3 H) 7.99 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H).

Ejemplo 5-6: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.43 (m, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 HZ, 1 H) 2.94 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 HZ, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 7 H) 7.46 (br d, J = 7.9 Hz, 1 H).

Ejemplo 5-7: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40 - 2.52 (m, 6 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.44 - 4.47 (m, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H) 7.39-7.41 (m, 2 H).

Ejemplo 5-8: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 2.41 - 2.55 (m, 6 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.77 (s, 3H) 4.45 - 4.48 (m, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 8 H).

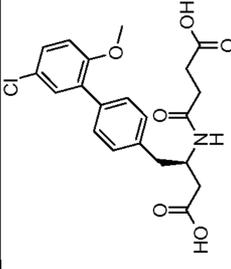
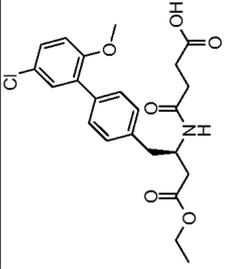
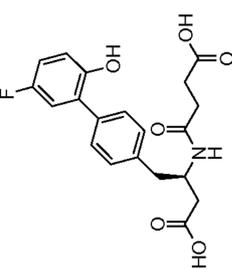
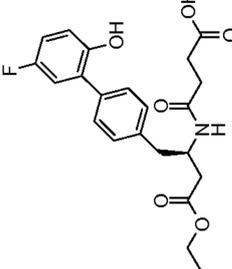
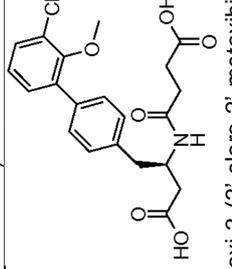
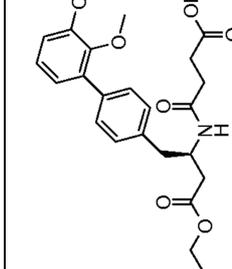
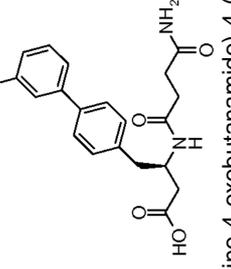
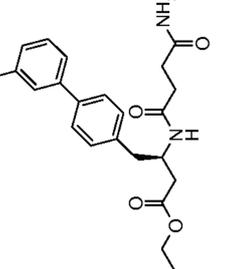
- Ejemplo 5-9:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.57 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.95 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 5 H) 7.48 (dd, $J = 8.8$ and 5.1 Hz, 1 H).
- 5 **Ejemplo 5-10:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.85 (A de ABX, $J_{ab} = 13.5$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.90 (B de ABX, $J_{ab} = 13.5$ Hz, $J_{bx} = 6.4$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.13 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 3 H) 7.36 - 7.40 (m, 2 H) 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).
- 10 **Ejemplo 5-11:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.55 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H) 7.33 - 7.35 (m, 2 H) 7.55 - 7.58 (m, 2 H).
- 15 **Ejemplo 5-12:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H) 2.85 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.90 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.4$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.16 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 3 H) 7.38 - 7.42 (m, 2 H) 7.52 - 7.54 (m, 2 H).
- 20 **Ejemplo 5-13:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.55 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.92 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.26 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 4 H) 7.64 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1 H).
- 25 **Ejemplo 5-14:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.95 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.2$ Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 6.86 - 6.89 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 2 H) 7.63 - 7.70 (m, 3 H) 8.02 - 8.04 (m, 1 H) 8.18 - 8.21 (m, 1 H) 8.45 (br t, $J = 1.9$ Hz, 1 H).
- 30 **Ejemplo 5-15:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.56 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.58 - 7.62 (m, 4 H) 7.85 - 7.87 (m, 2 H).
- 35 **Ejemplo 5-16:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.54 (m, 6 H) 2.85 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.86 - 6.89 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 2 H) 7.29 - 7.34 (m, 3 H) 7.52 - 7.54 (m, 2 H).
- 40 **Ejemplo 5-17:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.44 - 2.55 (m, 4 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.58 - 7.63 (m, 3 H) 7.66 - 7.69 (m, 1 H) 7.91 - 7.94 (m, 1 H) 7.97 (br t, $J = 1.5$ Hz, 1 H).
- 45 **Ejemplo 5-18:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.54 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.2$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 3 H) 7.46 - 7.47 (m, 1 H) 7.54 - 7.57 (m, 2 H).
- 50 **Ejemplo 5-19:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.94 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.23 (A de AB, $J = 8.0$ Hz, 2 H) 7.28 (B de AB, $J = 8.0$ Hz, 2 H) 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 7.60 - 7.63 (m, 1 H) 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H).
- 55 **Ejemplo 5-20:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.43 (m, 2 H) 2.46 - 2.57 (m, 4 H) 2.90 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 7.37 - 7.39 (m, 2 H) 7.49 - 7.53 (m, 3 H) 7.57 - 7.59 (m, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 1 H) 7.80 - 7.82 (m, 1 H).
- 60 **Ejemplo 5-21:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H) 2.39 - 2.56 (m, 6 H) 2.82 - 2.93 (m, 2 H) 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 4 H) 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H).
- Ejemplo 5-2:** 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 2.39 - 2.43 (m, 2 H) 2.45-2.56 (m, 4 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 4 H) 7.49 - 7.55 (m, 3 H) 7.80 (br s, 1 H).
- Ejemplo 5-23:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.85 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.90 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.53 - 7.55 (m, 2 H).
- Ejemplo 5-24:** Síntesis del ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metil bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



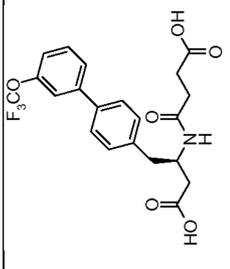
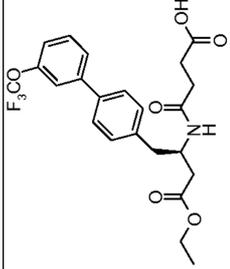
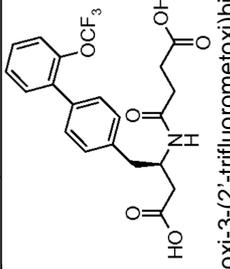
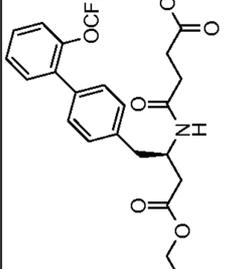
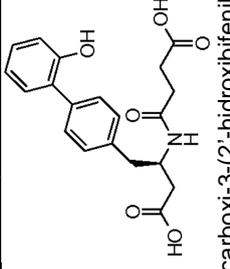
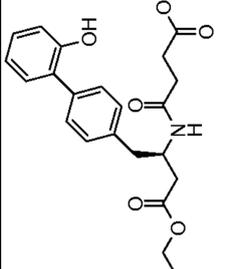
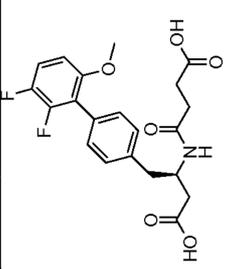
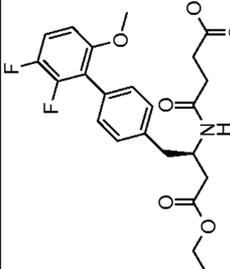
5 A una solución del ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (83 mg, 0,192 mmol) en MeOH (2 mL) se le añadió NaOH 1 N (4 ml, 4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto sin procesar se concentra a presión reducida para eliminar el MeOH y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0,1%) / CH₃CN) y luego se liofiliza para producir el ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (58 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,46 minutos (condición D); MS (m + 1) = 404,2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,36 - 2,59 (m, 6 H) 2,84 (dd, J = 13,4, 6,3 Hz, 1H) J = 13,4, 6,3 Hz, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,34 - 4,56 (m, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 3 H) 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) , J = 8,3 Hz, 2H).

10

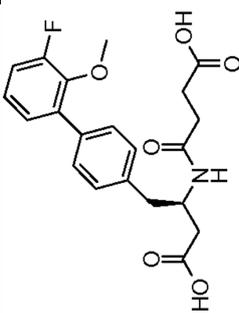
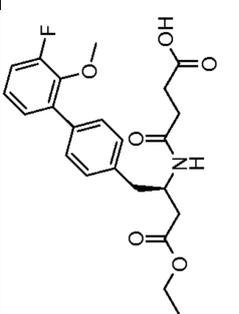
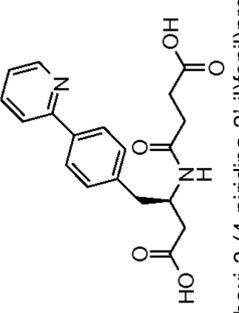
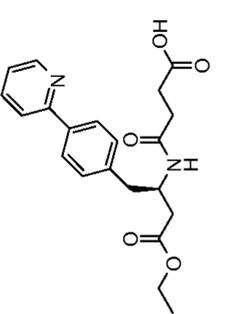
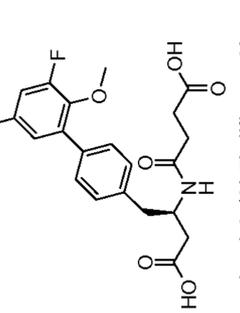
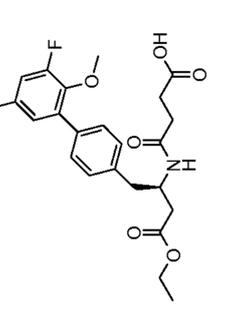
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5-24:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-25	 <p>ÁcidoR-4-(1-carboxi-3-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.52 min. (D)	420.1
Ejemplo 5-26	 <p>ÁcidoR-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.42 min. (D)	390.2
Ejemplo 5-27	 <p>ÁcidoR-4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.53 min. (D)	420.2
Ejemplo 5-28	 <p>Ácido-R-3-(4-amino-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.26 min. (A)	389.3

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-29	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3'-trifluorometoxi)bifenil-4-il)propan-2-ilamino-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.57 min. (D)	440.1
Ejemplo 5-30	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(2'-trifluorometoxi)bifenil-4-il)propan-2-ilamino-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.41 min. (D)	440.0
Ejemplo 5-31	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.16 min (D)	373.2
Ejemplo 5-32	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(2',3'-difluoro-6'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.34 min. (D)	422.2

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-33	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3-fluoro-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.29 min (D)	404.1
Ejemplo 5-34	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(4-piridina-2-il)fenil)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.43 min. (D)	356.2
Ejemplo 5-35	 <p>Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3',5'-difluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1.42 min (D)	422.0

Ejemplo 5 - 25: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.36 - 2.60 (m, 6 H) 2.84 (dd, J = 13.4, 6.1 Hz, 1 H) 2.91 (dd, J = 13.4, 6.1 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.34 - 4.58 (m, 1 H) 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 4 H) 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).

5 **Ejemplo 5 - 26:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 2.23 - 2.31 (m, 2 H) 2.31 - 2.43 (m, 4 H) 2.76 (d, J = 6.6 Hz, 2 H) 4.16 - 4.30 (m, 1 H) 6.87 - 7.02 (m, 2 H) 7.07 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1 H) 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 9.51 (br. s., 1 H).

10 **Ejemplo 5 - 27:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.33 - 2.60 (m, 6 H) 2.85 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 4.35 - 4.57 (m, 1 H) 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.21 - 7.34 (m, 3 H) 7.38 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).

15 **Ejemplo 5 - 28:** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.55 (m, 6 H) 2.85 (dd, J = 13.6, 6.3, Hz, 1 H) 2.93 (dd, J = 13.6, 6.3, Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.54 - 7.56 (m, 3 H) 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1 H).

20 **Ejemplo 5 - 29:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.45 - 2.59 (m, 4 H) 2.86 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1 H) 2.93 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1 H) 4.40 - 4.55 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.46 - 7.49 (m, 1 H) 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 5 - 30: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 2.44 - 2.64 (m, 4 H) 2.87 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1 H) 2.95 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1 H) 4.42 - 4.53 (m, 1 H) 7.27 - 7.52 (m, 8 H).

25 **Ejemplo 5 - 31:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.44 (m, 4 H) 2.76 (d, J = 6.6 Hz, 2 H) 4.16 - 4.29 (m, 1 H) 6.82 - 6.88 (m, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.28 (m, 3 H) 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 9.47 (br. s., 1 H) 12.14 (br. s., 1 H).

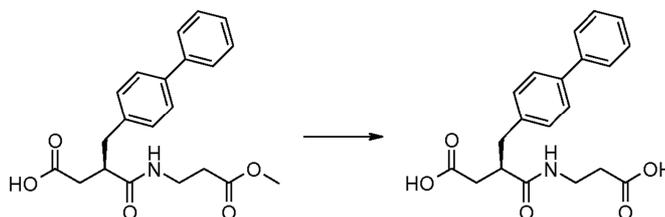
30 **Ejemplo 5 - 32:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 2.22 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 4 H) 2.72 - 2.85 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.16 - 4.34 (m, 1 H) 6.92 (ddd, J = 9.4, 3.79, 1.8 Hz, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 4 H) 7.34 - 7.45 (m, 1 H) 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 12.14 (br. s., 2 H).

35 **Ejemplo 5 - 33:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.35 - 2.60 (m, 6 H) 2.85 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1 H) 2.93 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.37 - 4.58 (m, 1 H) 7.05 - 7.18 (m, 3 H) 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).

Ejemplo 5 - 34: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.56 (m, 6 H) 2.85 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1 H) 2.89 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1 H) 4.40 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.36 - 7.46 (m, 2 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H).

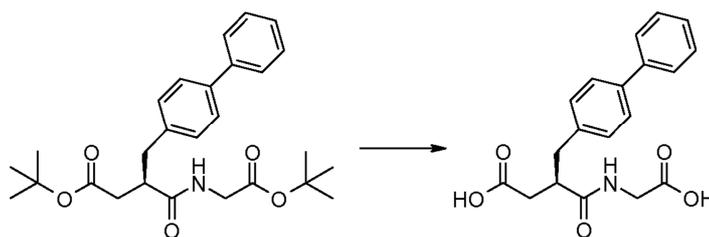
40 **Ejemplo 5 - 35:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.31 - 2.58 (m, 6 H) 2.68 - 2.99 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 4.33 - 4.56 (m, 1 H) 6.92 - 7.18 (m, 3 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H).

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



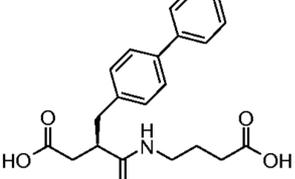
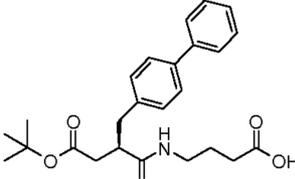
45 A una solución del ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico (22,1 mg, 0,060 mmol) en THF (0,6 ml) y metanol (0,1 ml), se le añadió NaOH 1 M acuoso (0,12 ml, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se añade NaOH 1 M acuoso adicional (0,12 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se deja agitar durante 30 minutos y se inactiva con 0,5 ml de HCl 1 M acuoso y 0,5 ml de salmuera. La mezcla es se extrae dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica se concentra a presión reducida para producir el ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-carboxietilamino)-4-oxobutanoico (16,4 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,04 minutos (condición A); MS (m+1) = 356.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13 - 2.31 (m, 3 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 2.81 - 2.90 (m, 2 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 7.26 (d, 2 H, J = 8 Hz) 7.34 (t, 1 H, J = 7.4 Hz) 7.45 (t, 2 H, J = 7.7 Hz) 7.57 (d, 2 H, J = 8.1 Hz) 7.63 - 7.65.

55 **Ejemplo 7-1:** Síntesis del ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-carboximetil-succinámico



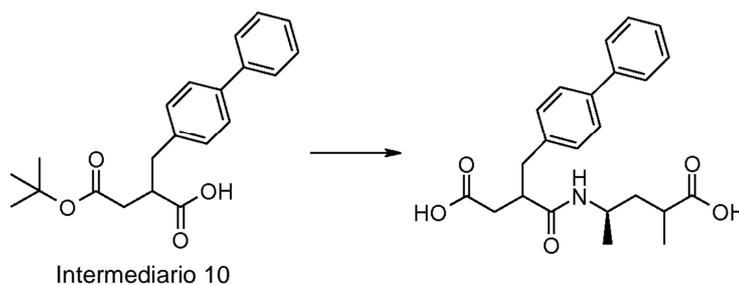
Una solución de 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-terc-butoxi-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,088 mmol) y TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (1,5 ml) se deja agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo obtenido se suspende en DCM (0,5 ml) y heptano (2 ml), y se recoge en un embudo, produciendo ácido (R)-3-bifenil-4-ilmetil-N-carboximetil-succinámico (9,6 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,26 minutos (condición A); MS (m + 1) = 342,0; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 (dd, J = 16.67, 5.31 Hz, 1 H) 2.63 - 2.82 (m, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 3.84 y 3.95 (AB, 2 H, J = 17.8 Hz) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, J = 7.71 Hz, 2 H) 7.56 (dd, J = 19.96, 8.08 Hz, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7-1:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 7-2	 ácido (R)- 3- bifenil- 4- ilmetil- N- (3-carboxi-propil) succinámico	 Intermediario 3	TFA, DCM, temperatura ambiente	1.35 min. (A)	370.0

Ejemplo 7-2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 1.58 (m, 2 H) 2.12 - 2.21 (m, 3 H) 2.49 - 2.65 (m, 2 H) 2.81 - 2.89 (m, 2 H) 2.94 - 3.08 (m, 2 H) 7.26 (d, 2 H, J = 8.1 Hz) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.43 - 7.46 (m, 2 H) 7.57 (d, 2H, J = 8.0 Hz) 7.63 - 7.65 (m, 2H).

Ejemplo 8-1: Síntesis del ácido (R)-4-(2-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-propionilamino)-2-metilpentanoico

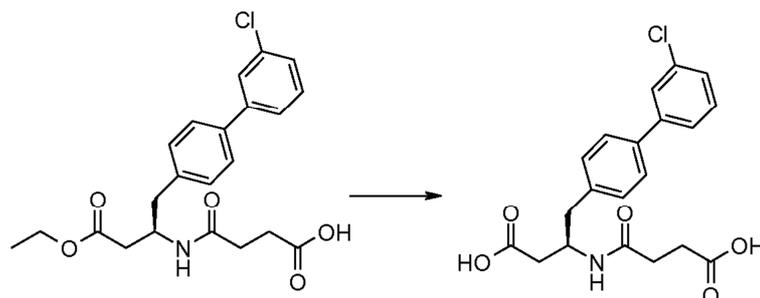


A una solución agitada de éster 4-terc-butilico del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HOBT (45 mg, 0,29 mmol) y EDCI (56 mg, 0,29 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se añade trifluoroacetato del éster etílico del ácido (2R, 4R)-4-amino-2-metilpentanoico (47 mg, 0,29 mmol) y 89 mg (0,87 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El disolvente se separa a presión reducida para producir 1-etil éster del 9-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-7-bifenil-4-ilmetil-2,4-dimetil-6-oxo-nonanodioico.

A continuación, a una solución de 1-etil éster del 9-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-7-bifenil-4-ilmetil-2,4-dimetil-6-oxo-nonanodioico, EtOH (4 mL) se le añade NaOH 1 M acuoso (4 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidifica a pH 2-3 con HCl 1 M acuoso y se extrae con acetato de etilo. El disolvente es se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN/agua al 10-100% (TFA al 0,1%). La liofilización de las fracciones apropiadas proporcionó el ácido (R)-4-(2-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico. Tiempo de retención de HPLC = 1,13 minutos (condición C); MS 398.2 (M+1); ¹H- NMR (400 MHz, DMSO_{d6}) δ ppm 0,93 (m, 6H), 1.23 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 7.27 (m, 2H), 7.33 (m, 1 H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 2H),

7.62 (m, 2H), 7.71 (m, 1 H), 12.07 (s, 1 H).

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

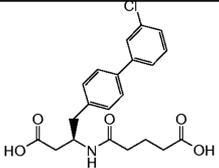
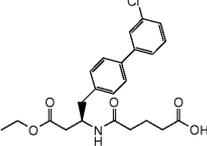
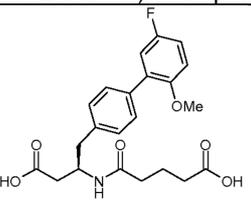
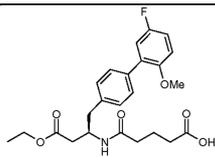
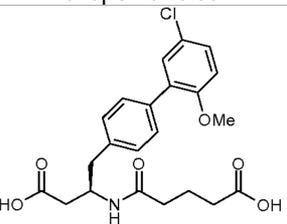
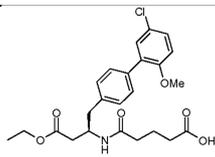


5

A una solución del 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 solución acuosa 1 M de NaOH (1,053 ml, 1,053 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se detiene con HCl acuoso 0,1 M, y la solución se diluye con DCM (15 ml) y se deja agitar durante 1,5 horas. El sólido precipitado se recoge en un embudo, se lava con agua, DCM, heptano y luego DCM en ese orden, y se seca a presión reducida para producir el ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (66 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,87 minutos (condición B); MS (m + 1) = 390,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.92 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.2 Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 3 H) 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 3 H) 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1 H).

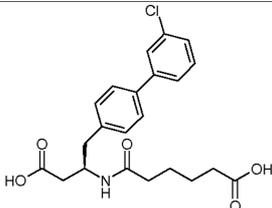
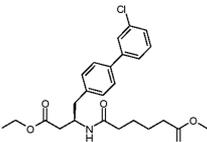
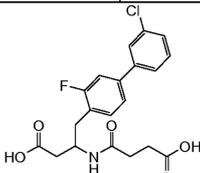
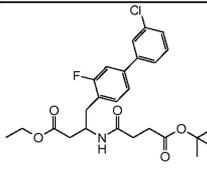
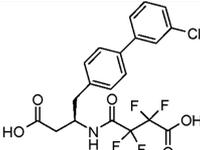
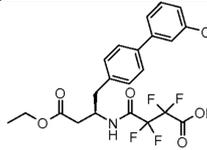
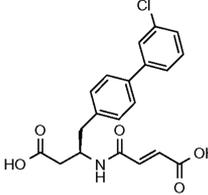
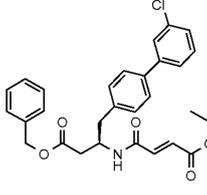
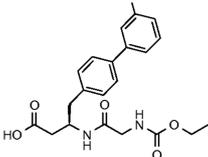
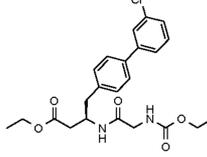
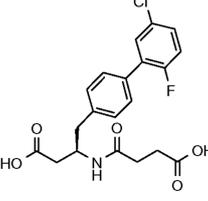
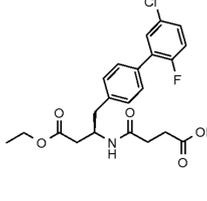
15

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

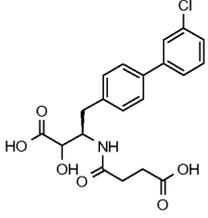
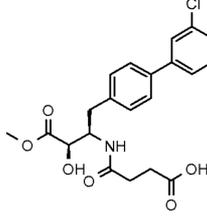
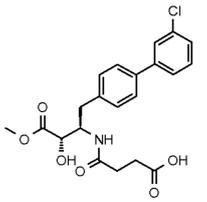
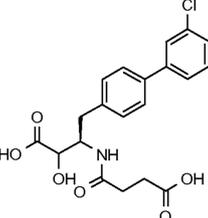
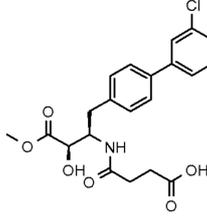
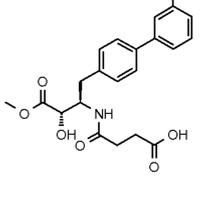
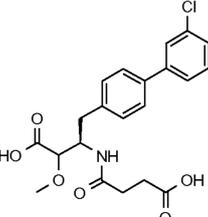
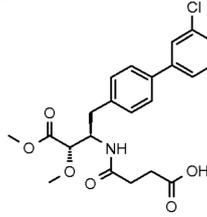
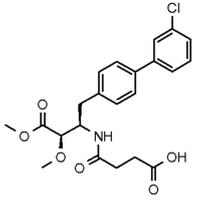
Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-2	 <p>Ácido (R)-5-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-5-oxopentanoico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0,79 min (B)	404.1
Ejemplo 9-3	 <p>Ácido (R)-5-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-5-oxopentanoico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0,65 min (B)	418.2
Ejemplo 9-4	 <p>Ácido (R)-5-(1-carboxi-3-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-5-oxopentanoico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0,63 min (B)	434.3

20

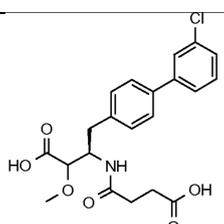
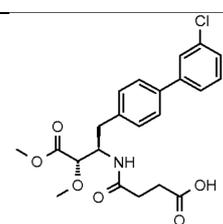
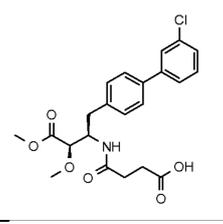
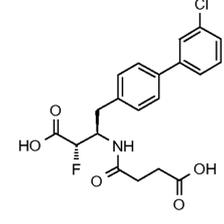
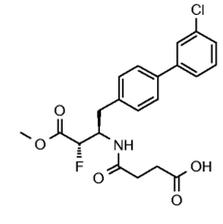
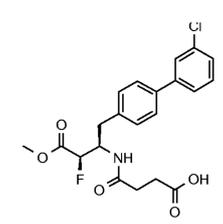
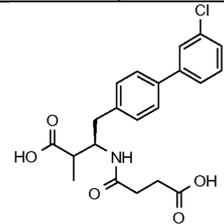
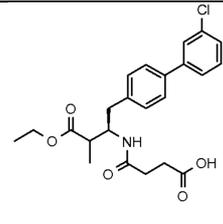
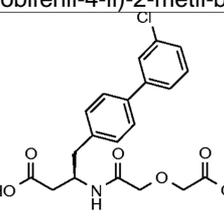
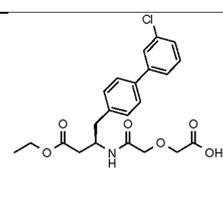
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-5	 <p>Ácido (R)-6-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-6-oxohexanoico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1,40 min (A)	418.3
Ejemplo 9-6	 <p>Ácido 4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, 50°C	0,72 min (B)	408.2
Ejemplo 9-7	 <p>Ácido N-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-etil]-2,2,3,3-tetrafluoro-succinámico</p>		NaOH acuoso, EtOH, temperatura ambiente	1,16 min (C)	462.2
Ejemplo 9-9	 <p>Ácido (E)-3-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoyl]-acrílico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	1,12 min (A)	388.3
Ejemplo 9-10	 <p>Ácido (R)-4-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-3-(2-etoxicarbonilamin oacetilamino)-butírico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0,80 min (B)	419.2
Ejemplo 9-11	 <p>Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico</p>		NaOH acuoso, THF, MeOH, temperatura ambiente	0,66 min (B)	408.1

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-12	 <p>(producto principal) Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico</p>	 	NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1,07 min (A)	406.0
Ejemplo 9-13	 <p>(producto principal) Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico</p>	 	NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1,04 min (A)	406.0
Ejemplo 9-14	 <p>(producto principal) Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoxi-butírico</p>	 	NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	0,97 min (A)	420.1

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-15	 <p>(producto principal) Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoxi-butírico</p>	 	NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	0,96 min (A)	420.1
Ejemplo 9-16	 <p>Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-fluoro-butírico</p>	 	NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	1,07 min (A)	408.1
Ejemplo 9-17	 <p>Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metil-butírico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	0,53 min (B)	404
Ejemplo 9-18	 <p>Ácido (R)-3-(2-carboximetoxiacetil-amino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>		NaOH acuoso, MeOH, temperatura ambiente	0,37 min (B)	406

Ejemplo 9-2: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 2.15 - 2.21 (m, 4 H) 2.49 (A de ABX, $J_{ab} = 15.7$ Hz, $J_{ax} = 7.3$ Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, $J_{ab} = 15.7$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 2.83 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 8.3$ Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 5.8$ Hz, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 7.30 - 7.33 (m, 3 H) 7.39 (t'' J = 7.8 Hz, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 3 H) 7.59 - 7.60 (m, 1 H).

Ejemplo 9-3: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 2.16 - 2.23 (m, 4 H) 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.49

(A de ABX, $J_{ab} = 15.6$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, $J_{ab} = 15.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 2.83 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 6.1$ Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H) 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H).

5 **Ejemplo 9-4:** 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 2.16 - 2.24 (m, 4 H) 2.49 (A de ABX, $J_{ab} = 15.6$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, $J_{ab} = 15.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 2.83 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 8.2$ Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 3 H) 7.39-7.41 (m, 2 H).

10 **Ejemplo 9-5:** 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.49 - 1.56 (m, 4 H) 2.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 2.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 2 H) 2.80 - 2.86 (m, 1 H) 2.91 - 2.96 (m, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 7.31 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H) 7.52 - 7.55 (m, 3 H) 7.59 (br t, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 9-6:** 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.38 - 2.41 (m, 2 H) 2.47 - 2.58 (m, 4 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 2.99 - 3.04 (m, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 7.32 - 7.44 (m, 5 H) 7.53 - 7.56 (m, 1 H) 7.62 - 7.63 (m, 1 H).

20 **Ejemplo 9-7:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2.44-2.52 (m, 2H), 2.83 - 2.85 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H), 4.29 - 4.38 (m, 1 H), 7.28 - 7.30 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.40 - 7.43 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 3H), 7.71 - 7.72 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H), 9.42 - 9.45 (M, 1H), 12.32 (s, 1H).

25 **Ejemplo 9-9:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.40 - 2.51 (m, 2 H) 2.79 - 2.90 (m, 2 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 6.47 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J = 15.7$ Hz 1 H) 7.28 - 7.30 (m, 2 H) 7.39 - 7.41 (m, 1 H) 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.62 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 - 7.71 (m, 1 H) 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 - 7.71 (m, 1 H) 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H).

30 **Ejemplo 11-38:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.15 (t, $J = 7.73$ Hz, 3 H) 2.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 2.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 3.46 - 3.56 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 7.14 - 7.17 (m, 1 H) 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.48 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.64 (m, 3 H) 7.69 - 7.70 (m, 1 H) 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) 12.23 (br s, 1 H).

35 **Ejemplo 9-10:** 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 2.39 - 2.56 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.94 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 3 H) 7.45 - 7.48 (m, 3 H).

40 **Ejemplo 9-12:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.24 - 2.37 (m, 4H), 2.73 (dd, 1 H, $J = 7.83, 13.4$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 7.33, 13.4$ Hz), 3.93 (s, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 5.35 (bs, 1 H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.08$ Hz), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.63 (d, 3H, $J = 8.34$ Hz), 7.70 (t, 1 H, $J = 2.02$ Hz), 7.73 (d, 1 H, $J = 9.09$ Hz), 12.26 (bs, 2H).

45 **Ejemplo 9-13:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.21 - 2.33 (m, 4H), 2.65 - 2.81 (m, 2H), 4.02 (d, 1 H, $J = 4.04$ Hz), 4.24 - 4.32 (m, 1 H), 5.56 (bs, 1 H), 7.27 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.69 (t, 1H, $J = 1.77$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 8.84$ Hz), 12.03 (bs, 1H), 12.60 (bs, 1H).

50 **Ejemplo 9-14:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.22 - 2.37 (m, 4H), 2.74 (dd, 1 H, $J = 8.34, 13.4$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 6.82, 13.4$ Hz), 3.34 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, $J = 2.78$ Hz), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.63 (d, 3H, $J = 8.34$ Hz), 7.71 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, $J = 9.35$ Hz).

55 **Ejemplo 9-15:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.17 - 2.37 (m, 4H), 2.64 - 2.81 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (d, 1 H, $J = 4.04$ Hz), 4.25 - 4.34 (m, 1 H), 7.25 (d, 2H, $J = 8.08$ Hz), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.68 (t, 1 H, $J = 1.77$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.84$ Hz), 12.05 (bs, 1H), 12.89 (bs, 1H).

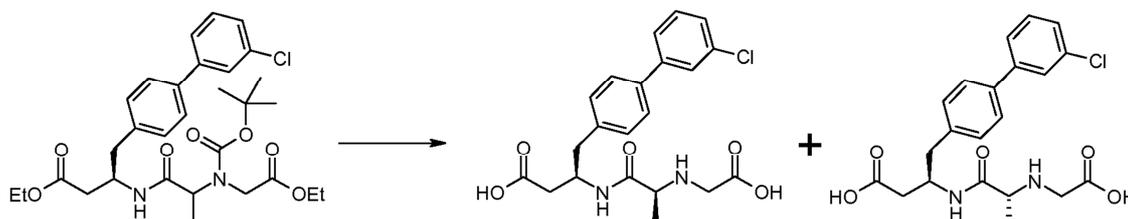
60 **Ejemplo 9-16:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.20 - 2.39 (m, 4H), 2.65 - 2.87 (m, 2H), 4.37 - 4.56 (m, 1 H), 4.91 (d, 0,5H, $J = 2.78$ Hz), 5.04 (d, 0,5H, $J = 3.03$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.69 (t, 1 H, $J = 1.77$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 8.59$ Hz), 12.05 (bs, 1H), 13.57 (bs, 1H).

65 **Ejemplo 9-17:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.17 - 2.37 (m, 4 H), 2.57 - 2.78 (m, 3 H), 4.19 - 4.31 (m, $J = 9.2, 9.2, 4.5, 4.3$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 3 H), 7.70 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 12.21 (br. s., 2 H).

70 **Ejemplo 9-18:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.45 (dd, $J = 6.6, 3.5$ Hz, 1 H), 2.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J = 20,2, 15,2$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 4.29 - 4.41 (m, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.70 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 11.65 - 13.45 (m, 1 H).

75 **Ejemplo 9-19 / 20:** Ácido (R)-3-[(S)-2-(carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico y ácido (R)-

3-[(R)-2-(carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



5 A una solución de etil éster del ácido (R)-3-[2-(terc-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (290 mg, 0,504 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 2 M (1,009 ml, 2,017 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra a sequedad y el producto sin purificar se recoge en DCM (3,00 ml), al cual se le añade TFA (3,89 ml, 50,4 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentra para purificación por HPLC. HPLC de fase reversa [25- 50% de ACN-H₂O (TFA al 0,1%) durante 10 min mediante una columna Sunfire C18], produjo el ácido (R)-3-[(S)-2-(carboximetil-amino)propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico y el ácido (R)-3-[(R)-2-(carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico.

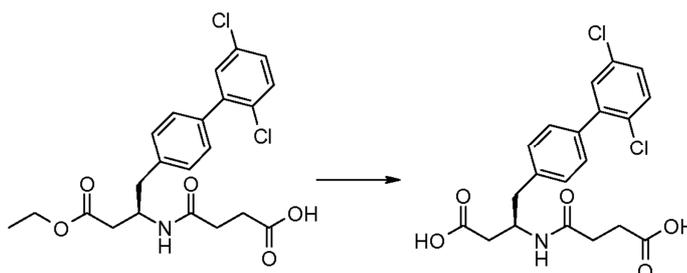
15 Ácido (R)-3-[(S)-2-(carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.40 (dd, J = 15.7, 8.3 Hz, 1 H), 2.51 - 2.56 (m, 1 H), 2.76 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1 H), 2.87 (dd, J = 13.4, 5.3 Hz, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 3 H), 3.67 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.25 - 4.36 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1 H). HRMS: Calculado para C₂₁H₂₃ClN₂O₅: 418.1295; encontrado: m/z 418.1307. LCMS (condición A): 419 (M+1); tiempo de retención = 0,93 min; ácido (R)-3-[(R)-2-(carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.41 - 2.49 (m, 0 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 2.73 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 4.26 - 4.40 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 0 H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 0 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1 H). HRMS: Calculado para C₂₁H₂₃ClN₂O₅: 418.1295; encontrado: m/z 418.1305. LCMS (condición A): 419 (M+1); tiempo de retención = 0,99 min.

25 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9-19 / 20:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-21	<p>Ácido (R)-3-[2-(carboximetil-amino)-acetilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico</p>		1,12 min (A)	405,2

30 **Ejemplo 9-21:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.39 - 2.50 (m, 2 H) 2.77 - 2.89 (m, 2 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 4.26 - 4.35 (m, 1 H) 7.31 (d, J = 8.3 HZ, 2 H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 3H) 7.69 - 7.70 (m, 1 H) 8.49 (d, J = 7.3 Hz, 1 H).

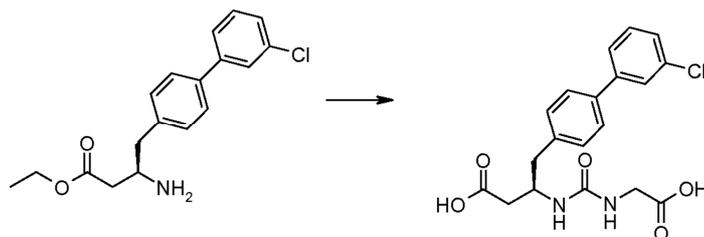
Ejemplo 10-1: Síntesis del ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



35 A una solución del ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (106 mg, 0,234 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,1 ml), se le añade una solución acuosa 1 M de NaOH (1,406 ml, 1,406 mmol)

a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4,5 horas, la reacción se detiene con HCl acuoso 0,1 M (3 ml), y los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El compuesto sin procesar se tritura en DCM. Los precipitados se recogen en un embudo, se lavan con DCM, y se seca a presión reducida para producir el ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (64,0 mg) como un sólido blanco; tiempo de retención de HPLC = 1,24 minutos (condición A); MS (m + 1) = 424,07; 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 6 H) 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

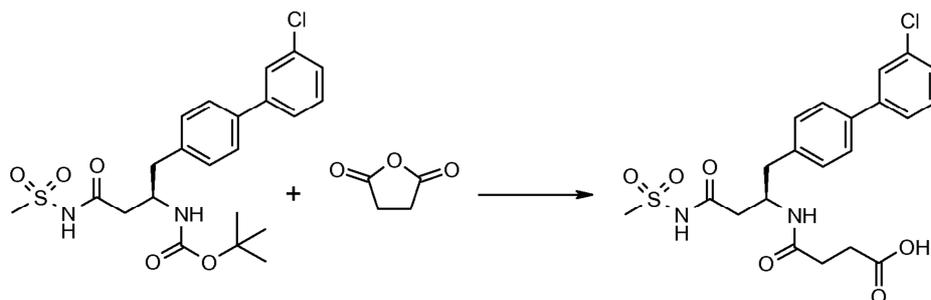
10 **Ejemplo 11-1:** Síntesis del ácido (R)-3-(3-carboximetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



15 A una solución del Intermediario 16-1 (90 mg, 0,254 mmol) e isocianatoacetato de etilo (39,4 mg, 0,305 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió piridina (2,93 g, 37,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se usa directamente en la siguiente etapa.

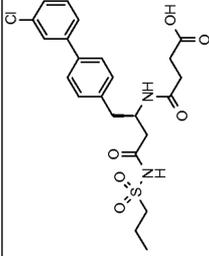
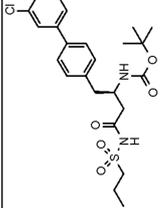
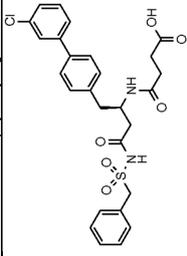
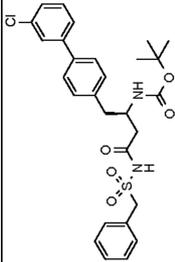
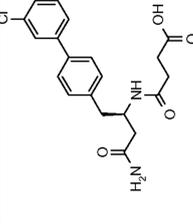
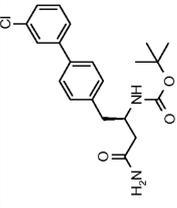
20 A continuación, se disuelve el residuo anterior en EtOH (1 mL) y se añade NaOH 1 N (3 ml, 3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se acidifica con HCl 1 N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua, salmuera y luego se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN / agua al 10% hasta 100% de MeCN (+TFA al 0,1%). La liofilización de las fracciones apropiadas produce el compuesto del título; Tiempo de retención de HPLC 0,98 minutos (condición C); MS 391,3 (M + 1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.34 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 5.56 Hz, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 6.15 (t, J = 5.81 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.28 - 7.30 (m, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.48 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 3H), 7.71 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 12.32 (s, br, 2H).

25 **Ejemplo 12-1:** Ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico



30 El éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (150 mg, 0,321 mmol) se trata con HCl 4 M en dioxano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra al vacío. A este residuo en DCM (2 ml) se le añaden anhídrido succínico (48,2 mg, 0,482 mmol) y trietilamina (0,112 ml, 0,803 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC de fase reversa (SunFire C18, TFA al 0,1% en H₂O/CH₃CN) para producir el ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (63 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,32 minutos (condición A); MS (m + 1) = 467; 1H RMN (400 Mz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 2.32 - 2.54 (m, 4 H), 2.77 (d, 2 H, J = 6.82 Hz), 3.17 (s, 3 H), 4.31 (dt, 1 H, J = 7.33, 13.9 Hz), 7.28 (d, 2 H, J = 8.08 Hz), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, J = 7.83 Hz), 7.62 (d, 3 H, J = 8.34 Hz), 7.70 (t, 1 H, J = 2.02 Hz), 7.89 (d, 1 H, J = 8.34 Hz), 11.70 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).

45 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12-1:

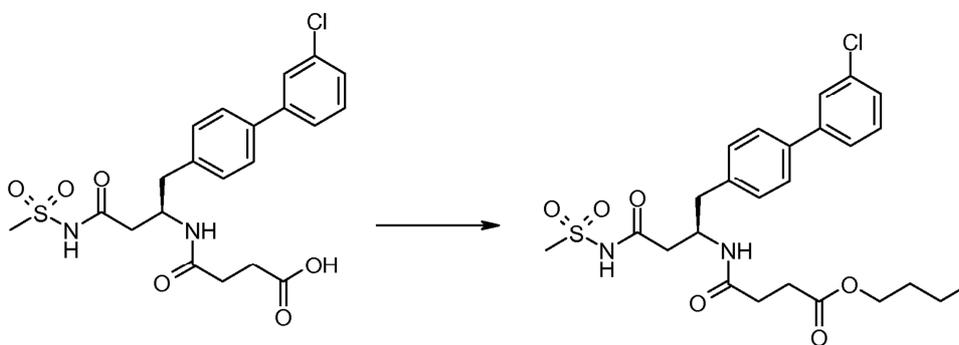
Ejemplo #	Producto	Material de partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 12-2	 <p>Ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-oxo-3-(propano-1-sulfonilamino)-propil]-succinámico</p>		1,26 min (condición A)	495
Ejemplo 12-3	 <p>Ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-oxo-3-fenilmetanosulfonil aminopropil]-succinámico</p>		1,34 min (condición A)	543
Ejemplo 12-4	 <p>Ácido N-[(R)-2-carbamoiil-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etil]-succinámico</p>		1,33 min (condición A)	389

Ejemplo 12 - 2: ^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm 0,96 (t, 3 H, $J = 7.33$ Hz), 1.66 (dd, 2 H, $J = 7.33, 15.2$ Hz), 2.25 (t, 2 H, $J = 7.07$ Hz), 2.31 - 2.45 (m, 4 H), 2.76 (d, 2 H, $J = 6.82$ Hz), 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 4.30 (dd, 1 H, $J = 7.83, 14.7$ Hz), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.34$ Hz), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.63 (d, 3 H, $J = 8.08$ Hz), 7.70 (t, 1 H, $J = 1.77$ Hz), 7.89 (d, 1 H, $J = 8.34$ Hz), 11.61 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).

Ejemplo 12 - 3: ^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm 2.24 - 2.31 (m, 2 H), 2.34 - 2.40 (m, 2 H), 2.44 (d, 2 H, $J = 6.82$ Hz), 2.78 (d, 2 H, $J = 6.82$ Hz), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 4 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.58$ Hz), 7.63 (d, 3 H, $J = 8.34$ Hz), 7.70 (t, 1 H, $J = 1.77$ Hz), 7.92 (d, 1 H, $J = 8.34$ Hz), 11.60 (s, 1 H), 12.05 (s, 1 H).

Ejemplo 12 - 4: ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm 2.19 - 2.29 (m, 4H), 2.36 (dd, 2H, $J = 6.57, 6.57$ Hz), 2.72 (dd, 1H, $J = 7.83, 13.6$ Hz), 2.81 (dd, 1H, $J = 5.31, 13.6$ Hz), 4.17 - 4.27 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.28 (d, 3H, $J = 8.34$ Hz), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.69 (t, 1H, $J = 1.77$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 8.34$ Hz), 12.05 (s, 1H).

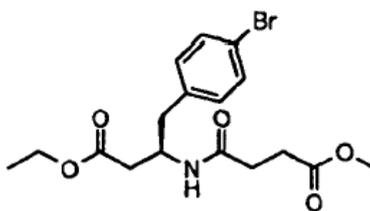
Ejemplo 12-5: Síntesis del éster butílico del ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxopropil]-succinámico



A una solución del ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (50 mg, 0,107 mmol) en n-butanol (2 ml) se le añade cloruro de tionilo (9,38 μL , 0,128 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C y se agita durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y purifica por HPLC de fase reversa (SunFire C18, TFA al 0,1% en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para producir éster butílico del ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (32 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,56 minutos (condición A); MS ($m + 1$) = 523; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 (t, 3H, $J = 7.33$ Hz), 1.22 - 1.34 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 2H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 3H), 2.71 - 2.83 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.96 (t, 2H, $J = 6.57$ Hz), 4.27 - 4.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.08$ Hz), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H $J = 7.83$ Hz), 7.62 (d, 3H, $J = 8.34$ Hz), 7.70 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H, $J = 8.34$ Hz), 11.71 (s, 1 H).

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

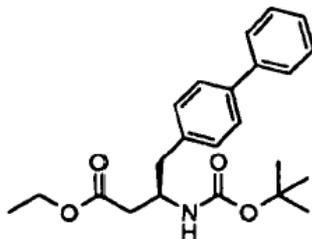
Intermediario 1: 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo



A (R)-etil-4-(4-bromofenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato (2.02 g, 5.23 mmol) se le agrega una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (13.1 mL, 52.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para producir clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico. A una solución de clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico se agrega anhídrido succínico (0,707 g, 7.06 mmol) y DIPEA (2.06 mL, 11.8 mmol) en diclorometano (20 mL) y se deja en agitación durante 4 horas. La reacción se detiene con HCl acuoso 0,1 M. Los productos se extraen con acetato de etilo y se lavan con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (2.26 g). A una solución de el residuo obtenido en (2.26 g) en tolueno (25 mL) y MeOH (25 mL), Se agrega TMSCHN_2 en hexanos (5.85 ml, 11.70 mmol) porción a porción a temperatura ambiente bajo nitrógeno.

La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1.5 horas, luego se detiene con AcOH (0,5 mL; 8.78 mmol), y la solución se agita durante 10 minutos. La solución se concentra, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel 40 g (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (1.92 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.04 minutos (condición B); MS (ES+) = 400 (m+1), 402.0 (m+3; 100%); 1 H 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, *J*_{ab} = 13.7 Hz, *J*_{ax} = 7.85 Hz, 1 H) 2.90 (B de ABX, *J*_{ab} = 13.7 Hz, *J*_{bx} = 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 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) 7.40- 7.42 (m, 2 H).

Intermediario 2: 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo



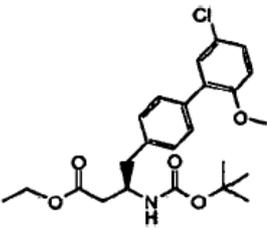
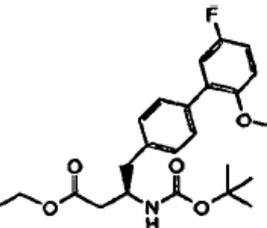
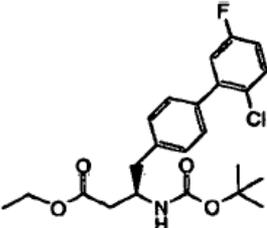
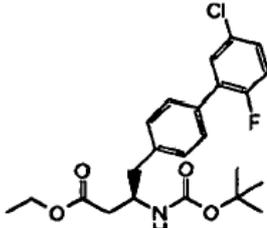
Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (1.5 g, 3.88 mmol), ácido fenilborónico (0,710 g, 5.82 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,449 g, 0,388 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (3.88 mL, 7.77 mmol) en tolueno (25 mL) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se detiene con salmuera. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para producir 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (1.30 g); tiempo de retención de HPLC = 1.61 minutos (condición B); MS (ES+) = 328.0 (m-Boc+2); 284.1 (m-Boc+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 2.48 (A de ABX, *J*_{ab} = 16.1 Hz, *J*_{ax} = 5.9 Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, *J*_{ab} = 16.0 Hz, *J*_{bx} = 5.3 Hz, 1 H) 2.83- 3.00 (m, 2 H) 4.14- 4.19 (m, 3 H) 5.06 (br 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).

Los siguientes intermediarios se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el intermediario 2:

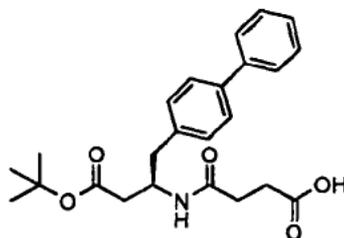
Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 2-2	<p>3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-fluorobencenoborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.61 min. (B)	302.1 (m-BOC+2)

25

(continuación)

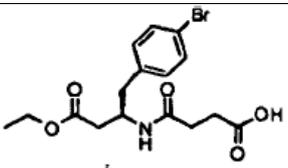
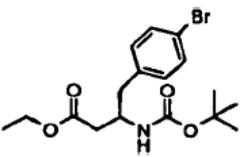
Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 2-3	 <p>3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo</p>	Complejo de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95°C	1.58 min. (B)	348.1 (m-BOC+2)
Intermediario 2-4	 <p>3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo</p>	Complejo de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95°C	1.42 min. (B)	332.2 (m-BOC+2)
Intermediario 2-5	 <p>3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)butanoato (R)-etilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.49 min. (B)	336.1 (m-BOC+2)
Intermediario 2-6	 <p>3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, DME, 95 °C	1.47 min. (B)	336.1 (m-BOC+2)

Intermediario 3: Ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-tert-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico

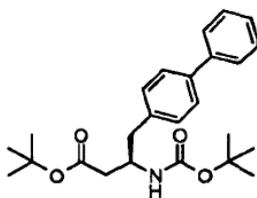


5 A 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-terc-butilo (26.4 mg, 0,064 mmol) se agrega HCl 4M en 1,4-dioxano (0,321 ml, 1.283 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos y se concentra bajo presión reducida. A una solución de el residuo obtenido en diclorometano (0,4 mL) se agrega anhídrido succínico (7.70 mg, 0,077 mmol) y DIPEA (0,013 mL, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C-18, H₂O(TFA al 0,1%)/CH₃CN) para producir el ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-tert-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (9.5 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.70 minutos (condición A); MS (ES+) = 412.1 (m+1); 356.0 (m-tBu+2; 100%); 1 H 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, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{ax} = 5.7 Hz, 1 H), 2.97 (J_{ab} = 13.5 Hz, J_{bx} = 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, 2 H) 7.57 (d, J = 7.6 HZ, 2 H).

Los siguientes intermediarios se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 3:

Intermediario #	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 3-2	 Etil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico		0,90 min. (B)	385.9

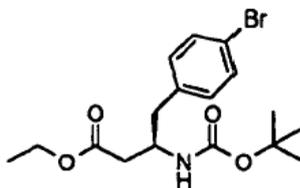
15 Intermediario 4: 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-terc-butilo



Una solución de ácido (R)-2-(bifenil-4-il)-4-tert-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 mantiene en agitación a 100°C bajo nitrógeno durante 2 horas. Se agrega tBuOH (0,281 ml, 2.94 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 5 horas a la misma temperatura. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se elimina el solvente. Se agrega el acetato de etilo al residuo obtenido, y la capa orgánica se lava con ácido cítrico acuoso al 5%, H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 40 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para producir el correspondiente isocianato (35.7 mg). El isocianato obtenido se disuelve en tBuOH (0,3 mL) y la solución se mantiene en agitación a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre 12 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para producir 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-terc-butilo (26.4 mg, 22%). Tiempo de retención de HPLC = 1.74 minutos (condición B); MS (ES+) = 356.0 (m-tBu+2) 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, $J_{ab} = 15.6$ Hz, $J_{ax} = 6.2$ Hz, 1 H) 2.44 (B de ABX, $J_{ab} = 15.5$ Hz, $J_{bx} = 5.45$ Hz) 2.82- 2.97 (m, 2 H) 4.15 (br s) 5.09 (br d) 7.6-7.35 (m, 3H) 7.41- 7.45 (m, 2 H) 7.51-7.56 (m, 4 H).

Intermediario 5: 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo



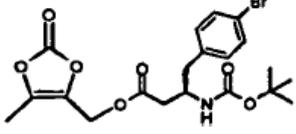
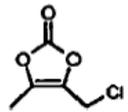
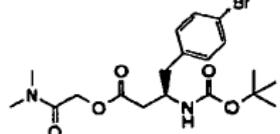
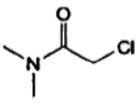
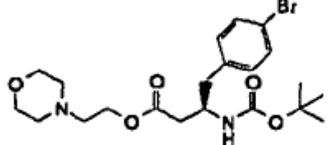
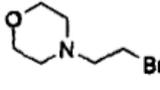
5

A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (9.98 g, 27.9 mmol) y NaHCO_3 (4.68 g, 55.7 mmol) en DMF (45 mL) se agrega yoduro de etilo (6.75 mL, 84 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 71 horas, la mezcla de reacción es detenida con H_2O (300 mL), y luego el sólido precipitado se recolecta y se lava con H_2O (500 mL) para producir 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (10,25 g, 94%). Tiempo de retención de HPLC = 1.48 minutos (condición B); MS (ES+) = 329.9 (m-tBu+2); 286.0 (m-Boc+2; 100%); 1 H 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, $J_{ab} = 15.8$ Hz, $J_{ax} = 5.7$ Hz, 1 H) 2.50 (B de ABX, $J_{ab} = 15.8$ Hz, $J_{bx} = 5.4$ Hz, 1 H) 2.74- 2.90 (m, 2 H) 4.11 (br s) 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 5.04 (br d) 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.40-7.43 (m, 2 H).

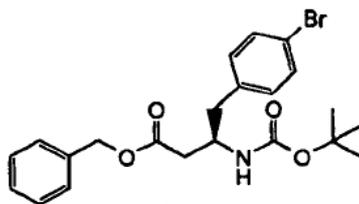
15 Los siguientes intermediarios se preparan usando el procedimiento similar al descrito en el intermediario 5:

Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 5-2	 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo	BnBr, NaHCO_3 , DMF, Temperatura ambiente	1.56 min. (B)	348 (m-BOC+2)
Intermediario 5-3	 Propil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-Butoxicarbonilamino-butírico	yoduro de n-propilo, NaHCO_3 , DMF, Temperatura ambiente	1.47 min. (B)	400 (m+1)
Intermediario 5-4	 Butil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-Butoxicarbonilamino-butírico	Yoduro de n-butilo, NaHCO_3 , DMF, Temperatura ambiente	1.55 min. (B)	414 (m+1)

(continuación)

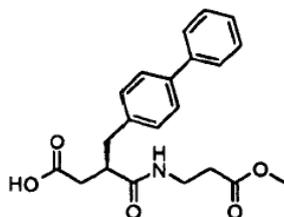
Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 5-5	 <p>5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico</p>	 <p>K₂CO₃, DMF, Temperatura ambiente</p>	1.28 min. (B)	470 (m+1)
Intermediario 5-6	 <p>Dimetilcarbamoil metil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico</p>	 <p>K₂CO₃, DMF, Temperatura ambiente</p>	1.65 min. (B)	444 (m+1)
Intermediario 5-7	 <p>2-morfolin-4-il-etil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico</p>	 <p>K₂CO₃, DMF, Temperatura ambiente</p>	1.19 min. (B)	471 (m+1)

Intermediario 5-2: 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo



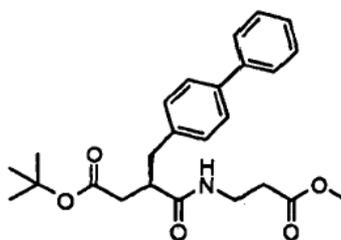
- 5 A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (5.02 g, 14.01 mmol) y NaHCO₃ (3.53 g, 42.0 mmol) en DMF (20 mL) se agrega Bromuro de bencilo (5.10 mL, 42 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 46 horas, la reacción se diluye con H₂O (200 mL), y luego el sólido precipitado se recolecta y se lava con H₂O (500 mL) y luego con heptano (200 ml) para producir 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo (5.61 g, 89%). Tiempo de retención de HPLC = 1.56 minutos (condición B); MS (ES+) = 392.1 (m-tBu+2); 348.1 (m-Boc+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.48 (A de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{ax} = 5.6 Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{bx} = 5.3 Hz, 1 H) 2.72- 2.88 (m, 2 H) 4.11 (br s, 1 H) 5.02 (br s, 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, 2 H) 7.34-7.39 (m, 7 H).

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



5 A una solución de 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,094 mmol) en DCM (0,5 mL), se agrega TFA (0,15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas, y luego se concentra bajo presión reducida para producir el 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); MS (m+1) = 370,1; 1 H 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 (br 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, 2 H).

Intermediario 7: 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato del (R)-terc-butilo

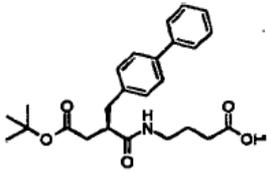
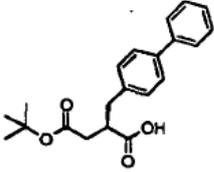
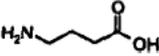


10 Una solución de ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (142 mg, 0,417 mmol), clorhidrato de metil éster del ácido 3-aminopropiónico (76 mg, 0,542 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,626 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (85 mg, 0,626 mmol) y DIPEA (0,219 ml, 1,251 mmol) en DMF (4 mL) se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 13 horas. La reacción se detiene con H₂O. Los productos se extraen con acetato de etilo, se lavan con HCl 1 M acuoso y luego con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 12 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 70:30 a 0:100) para producir 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (164 mg, 91%). Tiempo de retención de HPLC = 1.59 minutos (condición A); MS (ES+) = 425.4 (m); 369.4 (m-tBu+1; 100%); 1 H 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, 2 H).

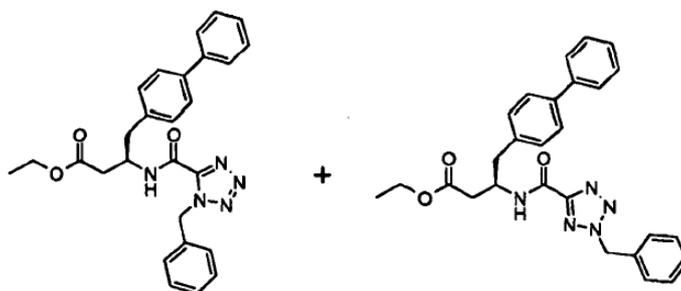
Los siguientes intermediarios se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 7:

Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 7-2	<p>Tert-butil éster del ácido (R)-3-Bifenil-4-ilmetil-N-tert-butoxicarbonilmetil-succinámico</p>		<p>WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente</p>	1.64 min. (B)	454.1

(continuación)

Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 7-3	 <p>Tert-butil éster del ácido (R)-3-Bifenil-4-ilmetil-N-(3-carboxi-propil)-succinámico</p>		 WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.71 min. (A)	426.1

Intermediario 8: etil éster del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y etil éster del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico



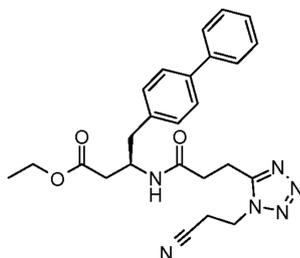
5

4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (117 mg, 0,305 mmol) se trata con solución de dioxano HCl 4M (2 mL). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido y Et₃N (0,106 mL, 0,763 mmol) en DCM (3 mL) se agrega cloruro de bencil-*H*-tetrazol-5-carbonilo (mezcla de isómeros 1 y 2-bencilo, 82 mg, 0,366 mmol, preparada de acuerdo con J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549). Después de agitar durante 10 minutos, se agregan Et₃N (0,106 mL, 0,763 mmol) y el cloruro de ácido (82 mg, 0,366 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel para producir etil éster del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y etil éster 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); MS = 470,0 (m+1); 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 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, 1H).

10

15

Intermediario 9: Etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino}-butírico



20

A una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico (400 mg, 1,04 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se agrega TFA (2,009 mL, 26,1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida. A la sal del TFA obtenido en DCM (10 mL) a la temperatura del baño de hielo se agrega anhídrido succínico (125 mg, 1,25 mmol) y seguido por TEA (0,363 mL, 2,61 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, 2% a 5% EtOH/DCM) para

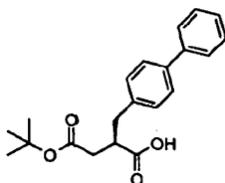
25

producir etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico (200 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.53 minutos (condición C); MS = 384 (m+1).

5 A continuación, a una solución de etil éster 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 agrega EDC HCl (120 mg, 0,626 mmol) y HOBT (96 mg, 0,626 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agrega 3-aminopropionitrilo (0,046 ml, 0,626 mmol) y TEA (0,087 ml, 0,626 mmol). Después de 1 hora, 0,5 equivalentes de EDC HCl, HOBT, y 3-aminopropionitrilo se agregan y se agitan durante 16 horas. La mezcla de reacción se detiene mediante salmuera y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por
10 cromatografía instantánea (sílica gel, 2% a 5% EtOH/DCM) para producir etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-(2-ciano-etilcarbamoil)-propionilamino]-butírico (218 mg, rendimiento del 96%). Tiempo de retención de HPLC = 0,77 minutos (condición E); MS = 436 (m+1).

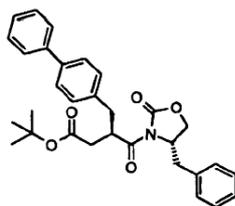
15 A continuación, a una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-(2-ciano-etilcarbamoil)-propionilamino]-butírico (204 mg, 0,468 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente, se agrega Ph₃P (307 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces a la mezcla a la temperatura del baño de hielo, se agrega DIAD (0,228 ml, 1,171 mmol) y trimetilsilil azida (0,155 ml, 1,171 mmol). La mezcla resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, 1% a 3% EtOH/DCM) para producir etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino]-
20 butírico (137 mg, rendimiento del 64%). Tiempo de retención de HPLC = 1.61 minutos (condición C); MS = 461 (m+1).

Intermediario 10: Ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico



25 A una solución agitada de 4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (1,20 g, 2,402 mmol) en un solvente mixto de THF (20 mL) y agua (5 mL), se agrega una solución de H₂O₂ acuoso (0,960 mL, 9,61 mmol) y LiOH acuoso (4,80 ml, 4,80 mmol) a 0°C durante 5 minutos. Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla de reacción es detenida con Na₂SO₃ acuoso saturado (10 mL) a 0°C, y se deja en agitación durante
30 10 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente mientras se agita durante 0,5 horas. Entonces, se agregan a la mezcla NaHCO₃ acuoso saturado salmuera. El producto se extrae con acetato de etilo, se lava con HCl 1M acuoso, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 120 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 75:25 a 0:100) para producir el ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (765 mg, 93%). Tiempo de retención de HPLC = 1.63 minutos (condición D); MS = 338.6 (m-1); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 2.41 (A de ABX, J_{ab}=16.67 Hz, J_{ax} = 4.55 Hz, 1 H) 2.52- 2.67 (B de ABX, J_{ab} = 16.75 Hz, J_{bx} = 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) 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).

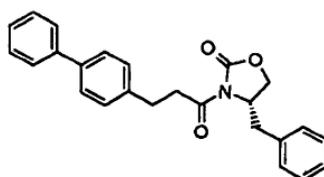
Intermediario 11: Síntesis de 4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo



40 Una solución agitada de (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (intermediario 12: 5.01 g, 13.00 mmol) en THF (180 mL) se enfría a -73.8°C, y se agrega solución en THF de hexametildisililamida de sodio 1M (14.30 mL, 14.30 mmol) durante 5 minutos. Después de 30 minutos, se agrega una solución de bromoacetato de terc-butilo (2.495 mL, 16.90 mmol) en THF (20 mL) gota a gota durante 5 minutos. La solución se agita a -74°C durante 1 hora, y la mezcla de reacción es detenida con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL), y se calienta hasta

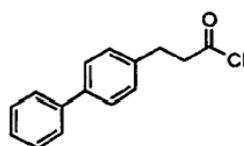
temperatura ambiente. El sólido precipitado es filtrado y se lava con acetato de etilo(50 mL). La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspende en MeOH (70 mL) y luego se filtra para recolectar el sólido (5.9 g) como una mezcla del producto deseado y del material de partida. La mezcla se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre 120 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 90:10 a 50:50) para producir 4-((S)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (2.40 g, 37%). Tiempo de retención de HPLC = 1.74 minutos (condición B); MS = 499.4 (m+); 443.4 (m-tBu+1; 100%); 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 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, 2 H) 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H).

Intermediario 12: (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoilo)oxazolidin-2-ona



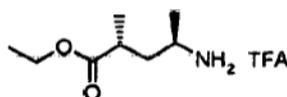
A una solución de 1.6 M de n-BuLi en hexano (12.1 mL, 19.3 mmol) se adiciona gota a gota una solución de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (3.26 g, 18.4 mmol) en THF seco (80 mL) a -71.6°C bajo nitrógeno durante 10 minutos. La solución se calienta hasta -60,5° mientras la adición, y se deja en agitación durante 1 hora en un baño de hielo seco/MeOH. Se agrega cloruro de 3-(Bifenil-4-il)propanoilo (intermediario 13: 5.46 g, 22.31 mmol) en THF seco (20 mL) gota a gota a -72°C durante 5 minutos. La solución se calienta hasta -56.5°C mientras la adición. Después de agitar 10 minutos a la misma temperatura, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y la agitación se continúa durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra y el precipitado recolectado se lava con 20 mL (10 mL x2) de MeOH y luego con 150 mL de H₂O para producir el producto deseado (4.26 g). Los productos en el licor madre se extraen con acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspende en 80 mL de MeOH, y la suspensión se filtra y se lava con 20 mL de MeOH (1.79 g). Las dos fracciones se mezclan para producir (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoilo)oxazolidin-2-ona (6.05 g, 85% en 2 etapas). Tiempo de retención = 1.77 minutos (condición A); MS (m+1) = 387.3; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 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, δ 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).

Intermediario 13: Cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoilo



Una mezcla de ácido 3-(4-bifenilil)propiónico (5 g, 22.10 mmol) y SOCl₂ (4.03 ml, 55.2 mmol) se somete a reflujo bajo nitrógeno a 85°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para producir cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoilo (5.46 g). El material es usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermediario 14: trifluoroacetato de etil éster del ácido (2R,4R)-4-Amino-2-metil-pentanoico



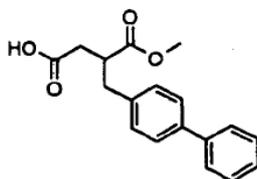
A una solución agitada de etil éster del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-propiónico (3.11 g, 8.57 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se agrega una solución de 3,3-dimetil-N-((R)-1-metil-2-oxo-etil)-butiramida (J. Med. Chem. 41, 6 (1998) (1.35 g, 7.79 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de 10-50% heptano/EtOAc para producir etil éster del ácido (E)-(R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-

pent-2-enoico. 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃), 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, 1H).

5 A continuación, una solución de etil éster del ácido (E)-(R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico (1.83 g, 7.11 mmol) en acetato de etilo (75 mL) se hidrogena sobre Pt/C al 10% (183 mg) a 1 atmósfera durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de Celita y el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC quiral para proporcionar etil éster del ácido (2R,4R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico, 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃); 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, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.33 (m ancho, 1H).

10 A continuación, etil éster del ácido (2R,4R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico (142 mg, 0,548 mmol) se agrega a ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 10 minutos, el solvente se elimina bajo presión reducida. Se agrega cloruro de metileno y el solvente se elimina bajo presión reducida para producir trifluoroacetato de etil éster del ácido (2R,4R)-4-amino-2-metil-pentanoico. Este material se usa directamente en la reacción de acoplamiento subsecuente.

Intermediario 15: 1-metil éster del ácido 2-Bifenil-4-ilmetil-succínico



15 A una solución de metil éster del ácido (trifenilfosfaniliden)-acético (2.26 g, 6.77 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se agrega bromoacetato de t-butilo (1.32 g, 6.77 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de 80-100% de heptano/EtOAc para proporcionar 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-succínico. MS 449.3 (M+1).

20

A continuación, una mezcla de 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-succínico (700 mg, 1.561 mmol) y bifenil-4-carboxaldehído (278 mg, 1.419 mmol) en tolueno (20 mL) se somete a reflujo durante 4 días. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de 0-30% de heptano/EtOAc para producir 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-[1-bifenil-4-il-met-(Z)-iliden]-succínico como un aceite, 1HRMN (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.47 (s, 9H), 3.52 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.46 (t, 4H), 7.62 (t, 4H), 7.89 (s, 1H).

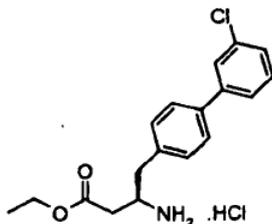
25

Una solución de 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-[1-bifenil-4-il-met-(Z)-iliden]-succínico (410 mg, 1.163 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se hidrogena sobre Pt/C (40 mg) a 1 atmósfera durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de Celita y el solvente se elimina bajo presión reducida para producir 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico. Los enantiómeros se separan por HPLC quiral.

30

A continuación, se agrega 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico (160 mg, 0,451 mmol) a ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 10 minutos, El solvente se elimina bajo presión reducida. Se agrega cloruro de metileno y el solvente se elimina bajo presión reducida para producir 1-metil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico. Este material se usa directamente en la reacción de acoplamiento subsecuente.

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

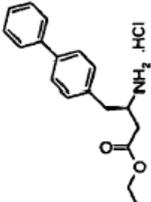
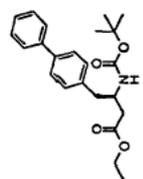
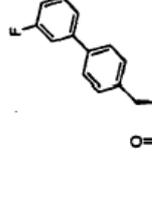
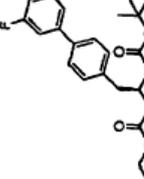
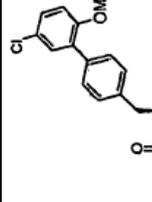
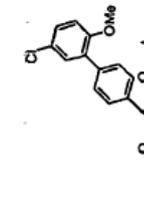
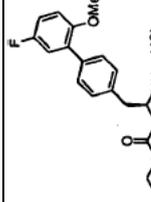
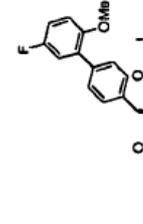


A 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (3.33 g, 7.97 mmol) se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (19.9 mL, 18.0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se concentra para producir clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo

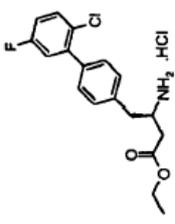
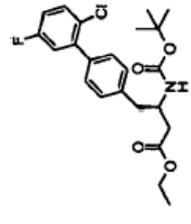
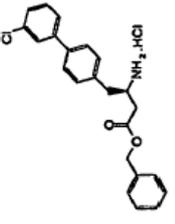
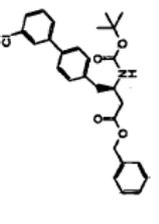
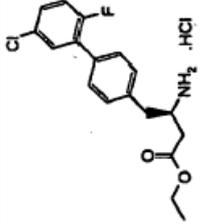
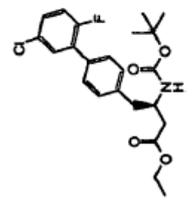
ES 2 602 902 T3

(2.90 g). Tiempo de retención de HPLC = 0,70 minutos (condición B); MS (m+1) = 318.26; ¹H 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 (br s, 1 H) 4.14- 4.17 (m, 2 H) 7.29-7.53 (m, 8 H) 8.73 (br. s., 3 H).

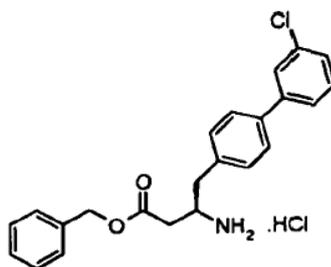
Los siguientes intermediarios se preparan usando el procedimiento similar al descrito en el intermediario 16-1:

Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 16-2	 Clorhidrato de 3-amino-4-(bifenil-4-yl)butanoate de (R)-etilo	 Intermediario 2	HCl 4M/1,4-dioxano	0,89 min. (B)	284.1
Intermediario 16-3	 Clorhidrato de 3-amino-4-(3-fluorobifenil-4-yl)butanoate de (R)-etilo	 Intermediario 2-2	HCl 4M/1,4-dioxano	0,94 min. (B)	302.1
Intermediario 16-4	 Clorhidrato de 3-amino-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-yl)butanoate de (R)-etilo	 Intermediario 2-3	HCl 4M/1,4-dioxano	0,94 min. (B)	348.2
Intermediario 16-5	 Clorhidrato de 3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-yl)butanoate de (R)-etilo	 Intermediario 2-4	HCl 4M/1,4-dioxano	1,38 min. (A)	332.2

(continuación)

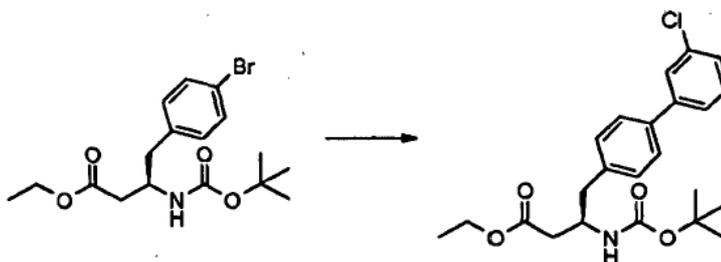
Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 16-6	 <p>Clorhidrato de 3-amino-4-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilto</p>	 <p>Intermediario 2-5</p>	HCl 4M/1,4-dioxano	0,93 min. (B)	336.1
Intermediario 16-7	 <p>3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo</p>	 <p>Intermediario 17-2</p>	HCl 4M/1,4-dioxano	1.20 min. (B)	380.2
Intermediario 16-8	 <p>3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilto</p>	 <p>Intermediario 2-6</p>	HCl 4M/1,4-dioxano	0,88 min. (B)	336.1

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

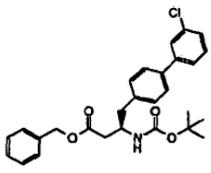
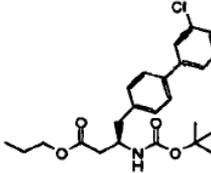
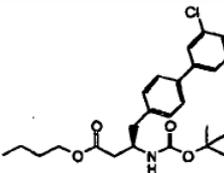
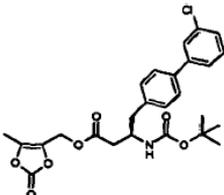
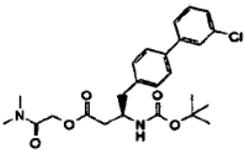


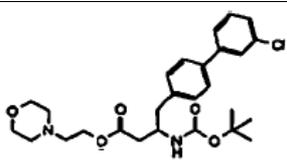
5 A 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (3.561 g, 7.42 mmol) se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (18.55 mL, 74.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentra para producir clorhidrato 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (3.11 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.07 minutos (condición B); MS (m+1) = 380,1; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.81 (A de ABX, $J_{ab} = 17.4$ Hz, $J_{ax} = 4.5$ Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, $J_{ab} = 17.4$ Hz, $J_{bx} = 7.6$ Hz, 1 H) 3.03- 3.09 (m, 1 H) 3.50 (dd, $J = 4.9$ y 13.5 Hz, 1 H) 3.98 (br 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 (br s, 3 H).

10 Intermediario 17-1: Síntesis de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo

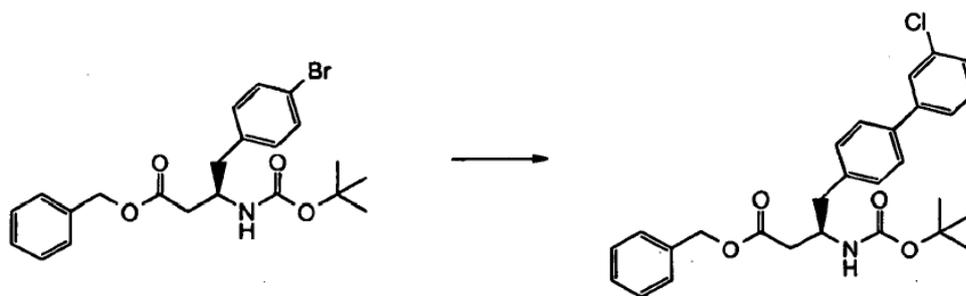


15 Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (4.89 g, 12.66 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (2.97 g, 18.99 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.463 g, 1.266 mmol) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (12.66 ml, 25.3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se detiene con salmuera. Las dos fases se separan. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo de la capa acuosa. La capa orgánica combinada es lavada con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para producir 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (3.33 g); tiempo de retención de HPLC = 1.44 minutos (condición B); MS (ES+) = 318.26 (m-BOC+2; 100%); 1 H 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, $J_{ab} = 15.8$ Hz, $J_{ax} = 5.9$ Hz, 1 H) 2.52 (B de ABX, $J_{ab} = 15.8$ Hz, $J_{bx} = 5.4$ 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 (br s, 1 H) 5.07 (br s, 1 H) 7.26- 7.37 (m, 4 H) 7.43- 7.51 (m, 3 H) 7.55 (br t, $J = 1.8$ Hz, 1 H). Los siguientes intermediarios se preparan usando el procedimiento similar al descrito en el intermediario 17-1:

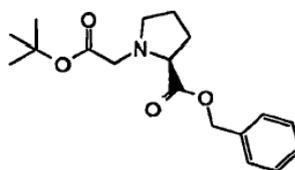
Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 17-2	 <p>3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.74 min. (B)	380,2 (m-BOC+2)
Intermediario 17-3	 <p>Propil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.66 min. (B)	432 (m+1)
Intermediario 17-4	 <p>Butil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.73 min. (B)	446 (m+1)
Intermediario 17-5	 <p>5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(OAc) ₂ , diciclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano, ácido 3-clorofenilborónico, K ₃ PO ₄ , tolueno, 95 °C	1.53 min. (B)	502 (m+1)
Intermediario 17-6	 <p>dimetilcarbamoil metil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, DMF, 95 °C, K ₃ PO ₄ ,	1.51 min. (B)	475 (m+1)

Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 17-7	 <p>2-morfolin-4-il-etil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico</p>	<p>Pd(PPh₃)₄, ácido 3-clorofenilborónico, K₃PO₄, DMF, 95 °C</p>	1.51 min. (B)	503 (m+1)

Intermediario 17-2: 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo

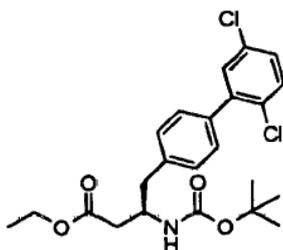


- 5 Una suspensión de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo (2.00 g, 4.46 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (1.046 g, 6.69 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.515 g, 0.446 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (4.46 ml, 8.92 mmol) en Tolueno (30 ml) se mantiene en agitación bajo nitrógeno a 95°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con salmuera y EtOAc. Los productos se extraen dos veces con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. El residuo es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 90 g de sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 65:35) para producir 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (1.03 g); tiempo de retención de HPLC = 1.74 minutos (condición B); MS (ES+) = 380,2 (m-BOC+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 2.52 (A de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{ax} = 5.8 Hz, 1 H) 2.58 (B de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{bx} = 5.6 Hz, 1 H) 2.81- 2.98 (m, 2 H) 4.19 (br s, 1 H) 5.07 (br d, 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).
- 10
- 15 Intermediario 18: Síntesis de 1-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo



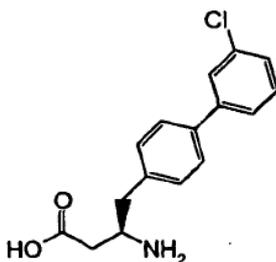
- 20 A una suspensión de clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo (700 mg, 2.90 mmol) y K₂CO₃ (1201 mg, 8.69 mmol) en DMF (7 ml), se agrega bromoacetato de t-butilo (0.535 ml, 3.62 mmol). Después de agitar durante 71 horas, se agrega K₂CO₃ acuoso (1.5 g de K₂CO₃/40 ml de H₂O) a la mezcla de reacción. Los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se lava dos veces con agua y una vez con salmuera, se seca sobre K₂CO₃, se filtra, y se concentra para producir 1-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo (458 mg); tiempo de retención de HPLC = 1.38 minutos (condición D); MS (m+1) = 320,2; 1 H 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).
- 25

Intermediario 19: Síntesis de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo



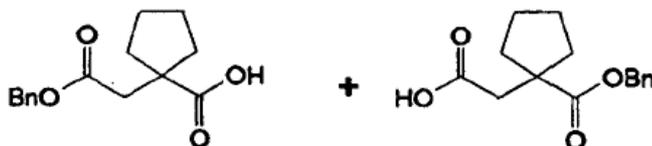
- 5 Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (*R*)-etilo (1.005 g, 2.60 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (0,745 g, 3.90 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,301 g, 0,260 mmol) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (2.60 ml, 5.20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con salmuera. Los productos se separan. Los productos se extraen dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) de la capa acuosa. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para producir 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (*R*)-etilo (1.09 g); tiempo de retención de HPLC = 1.50 minutos (condición B); MS (ES+) = 352.00 (m-BOC+2; 100%); 1 H 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 (br s, 1 H) 5.06- 5.08 (m, 1 H) 7.23- 7.28 (m, 3 H) 7.31- 7.40 (m, 4 H).

Intermediario 20: Síntesis de clorhidrato de ácido (*R*)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



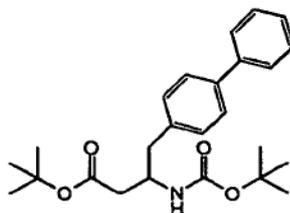
- 15 Una solución de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (*R*)-bencilo (152 mg, 0,317 mmol) y NaOH 1 M acuoso (1.583 ml, 1.583 mmol) en un solvente mixto de MeOH (0,3 ml) y THF (3 ml) se mantiene en agitación durante 2 horas. La reacción se detiene con HCl 1 M acuoso (2.5 ml). Los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para producir el producto crudo.
- 20 Al producto crudo, se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.583 ml, 6.33 mmol). Después de agitar durante 1 hora, el sólido precipitado se recolecta, y se seca bajo presión reducida para producir clorhidrato de ácido (*R*)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (60,2 mg) como un sólido blanco; tiempo de retención de HPLC = 0,52 minutos (condición B); MS (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).

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



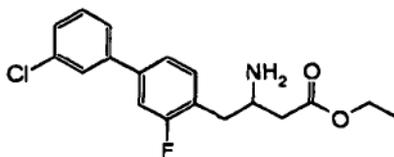
- 30 Una solución de 2-oxaspiro[4.4]nonana-1,3-diona (3 g, 19.46 mmol) y alcohol de bencilo (2.023 ml, 19.46 mmol) en tolueno (2 ml) se mantiene en agitación a 100°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra para producir la mezcla 6:1 de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético (4.89 g); 1 H 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 principal) 5.13 (s, 2 H, isómero menor) 7.30- 7.37 (m, 5 H).

Intermediario 22: Síntesis de 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo



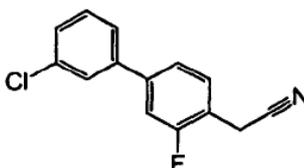
5 Una solución de ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (250 mg, 0,703 mmol), tBuOH (0,135 ml, 1,407 mmol), EDCI (270 mg, 1,407 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (86,0 mg, 0,704 mmol) en DCM (7 ml) se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 62 horas. La reacción se detiene con agua, y la capa orgánica se separa y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para producir 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo (110 mg); tiempo de retención de HPLC = 1,77 minutos (condición B); MS (ES+) = 412,1 (m+1) 300,0 (m-tBux2+3; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,36 (A de ABX, J_{ab} = 15,5 Hz, J_{ax} = 6,2 Hz, 1 H) 2,44 (B de ABX, J_{ab} = 15,5 Hz, J_{bx} = 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).

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



15 Una suspensión de zinc (479 mg, 7,33 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,032 ml, 0,366 mmol) en THF (8 ml) se calienta a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se agregan unas pocas gotas de bromoacetato de etilo. Después de agitar durante 20 minutos, se agrega en una porción una solución de 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo (300 mg, 1,221 mmol) en THF (2 ml). Se agrega el bromoacetato restante gota a gota durante 50 minutos (cantidad total de bromoacetato de etilo: 4,88 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se agregan triacetoxiborohidruro de sodio (2588 mg, 12,22 mmol) y AcOH (8 ml). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 13 horas, y se concentra para producir el producto crudo. El producto crudo se diluye con EtOAc, y se agrega Na₂CO₃ 2M acuoso para llegar a pH de 10, Los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre K₂CO₃, se filtra y se concentra para producir el producto crudo. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (NH₄OH al 0,1%) para 100% de MeCN para producir 3-amino-4-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo (148 mg) como un aceite color naranja; tiempo de retención de HPLC = 0,85 minutos (condición B); MS (m+1) = 336,13; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,36 (A de ABX, J_{ab} = 15,9 Hz, J_{ax} = 8,8 Hz, 1 H) 2,52 (B de ABX, J_{ab} = 15,9 Hz, J_{bx} = 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).

Intermediario 24: Síntesis de 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo



30 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 mantiene en agitación bajo nitrógeno a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. Las dos fases se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para producir 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-

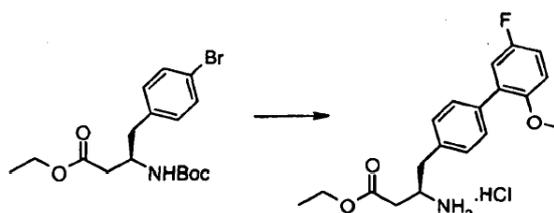
il)acetronitrilo (3.52 g); tiempo de retención de HPLC = 1.17 minutos (condición B); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.81 (s, 2 H) 7.29- 7.45 (m, 5 H) 7.50- 7.55 (m, 2 H).

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



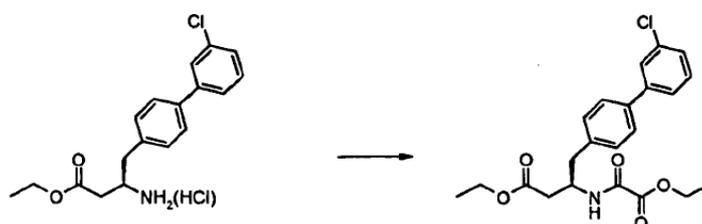
- 5 A una solución de ácido 4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (2.38 g, 13.64 mmol) en DMF (30 mL) y DCM (30 mL) se agrega clorhidrato de 3-amino-4-(4-bromofenil)butanoato de (R)-etilo (4 g, 12.4 mmol), HATU (5.19 g, 13.64 mmol), y TEA (6.91 mL, 49.6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se detiene con H_2O , y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-terc-butilo (4.0 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.70 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 444.1.

Intermediario 26: Sal de clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-butírico



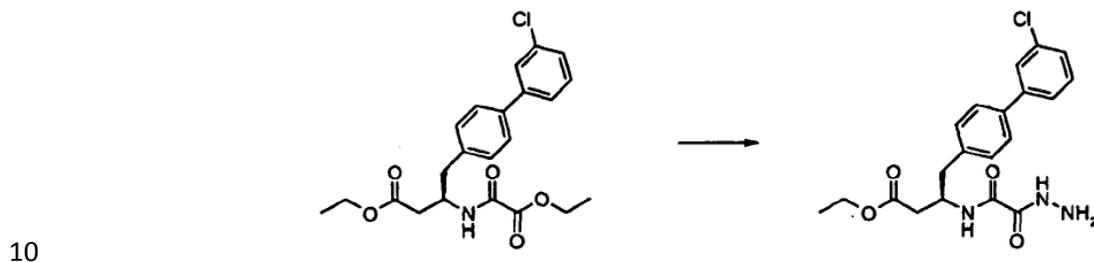
- 15 A una solución de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (3.12 g, 8.08 mmol), y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (2.2 g, 12.93 mmol) en tolueno (52 mL) y se agrega aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.66 g, 0.81 mmol) y Na_2CO_3 2M acuoso (8.1 mL, 16.16 mmol). Después de agitar a 95°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con agua helada. El producto crudo se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para producir 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (2.86 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.80 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 432.2; ^1H 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 (br. s., 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)
- 25 Una solución de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (2.86 g, 6.62 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (33.1 ml, 132 mmol) se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para producir la sal de clorhidrato de 3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (2.44 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.46 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 332.3; ^1H 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 (br. s., 2 H)

Intermediario 27: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo



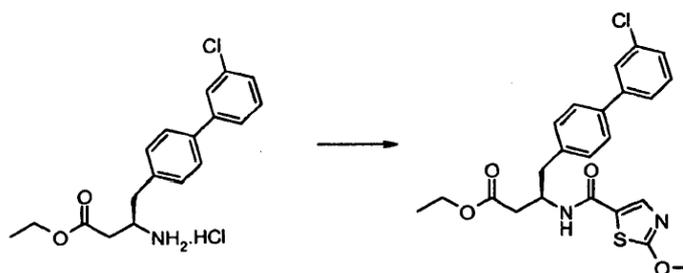
5 A una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (500 mg, 1.57 mmol) en DMF (11 mL) se agrega TEA (0,23 mL, 1.65 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,18 mL, 1.57 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es detenida con H₂O, y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 70:30 a 50:50) para producir 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo (550 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.88 minutos (condición A); MS (m+1) = 418.3

Intermediario 28: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo



15 A una solución de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo (450 mg, 1.08 mmol) en MeOH (24 mL) se agrega una solución de 50% de hidrazina en peso (0,068 ml, 1.08 mmol) en MeOH (10 mL) a 20°C. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra para producir 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo (412 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.76 minutos (condición A); MS (m+1) = 404.1

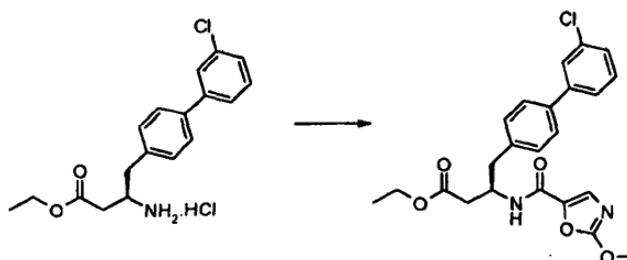
Intermediario 29: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



20 A una solución de ácido 2-metoxitiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (160 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 mL) se agrega HATU (207 mg, 0,55 mmol) y TEA (276 mg, 2,73 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se neutraliza con 1 N HCl y se diluye en agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica a través de cromatografía instantánea usando 30% de EtOAc/heptano a 70% de EtOAc/heptano para producir 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (170 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.97 minutos (condición D); MS (m+1) = 459.1. 1 H 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).

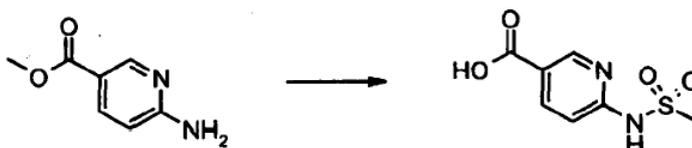
25

Intermediario 30: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



5 A una solución de ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico, intermediario 16, (98 mg, 0,69 mmol) y clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (210 mg, 0,57 mmol) en DMF (10 mL) y CH₂Cl₂ (4 mL) se agrega HATU (272 mg, 0,72 mmol) y TEA (0,50 mL, 3,58 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se detiene con agua y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con agua 3X, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica a través de cromatografía instantánea usando 30% de EtOAc/heptano a 70% EtOAc/heptano para producir 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (122 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1,89 minutos (condición A); MS (m+1) = 443,2; 1 H 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).

Intermediario 31: ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico



15 A una solución 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 de hielo se agrega lentamente MsCl (0,54 mL, 6,90 mmol). El producto crudo se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se concentra entonces. El producto crudo se disuelve en MeOH (20 mL) y al producto crudo se agrega NaOH 1 N (30 mL, 30 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto crudo se detiene con HCl 1 N (32 mL, 32 mmol). El producto sin purificar se concentra hasta eliminar el MeOH y también se elimina algo de agua. El producto crudo se diluye en CH₂Cl₂ y se basifica con NaOH 1 N (30 mL). La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado para llevar el pH a 1 a través de un papel indicador de pH. El producto crudo se diluye en EtOAc y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para producir ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico (421 mg) como un sólido color amarillo. Tiempo de retención de HPLC = 0,40 minutos (condición D); MS (m+1) = 217,2.

Intermediario 32: ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico



30 A una solución de 2-cloro-5-oxazol-5-carboxilato de etilo (510 mg, 2,90 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) y MeOH anhidro (10 mL) se agrega NaOMe (628 mg, 11,62 mmol). El producto crudo se agita a reflujo durante 2 horas. A este producto crudo se agrega MeOH adicional. El producto crudo se somete a reflujo durante otras 4 horas. El producto crudo se concentra y se redisuelve en MeOH (10 mL). A este producto crudo se agrega NaOH 1 N (10 mL). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se detiene con HCl concentrado, pH ajustado a 7 a través de un papel indicador de pH. El producto crudo se concentra y se diluye en agua. La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para producir el ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico (290 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,58 minutos (condición D); MS (m+1) = 144,0,

Intermediario 33: 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



40 A una solución de 2-(hidroxiamino)-2-iminoacetato de etilo (2 g, 15,14 mmol) en dioxano (15,00 mL) se agrega CDI (2,7 g, 16,65 mmol) y DBU (2,5 ml, 16,65 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a 80°C,

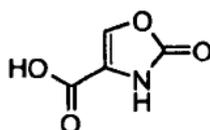
la mezcla de reacción se detiene con HCl 1 N, y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2.4 g). Tiempo de retención de HPLC = 0,72 minutos (condición D); MS 159.1 (M+1).

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



10 A una solución de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo crudo (2.4 g, 15.14 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega NaOH 1 N acuoso (4 mL, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se detiene con HCl 1 N (5 mL, 5 mmol), el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El producto crudo se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir el ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1.9 g).

Intermediario 35: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico



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

Intermediario 36: Ácido 3-hidroxiisotiazol-5-carboxílico



20 A una solución de 3-hidroxiisotiazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1.73 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega NaOH 1 N (6 mL, 6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir el ácido 3-hidroxiisotiazol-5-carboxílico (250 mg).

Intermediario 37: 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo



25 A una solución de tributil(vinil)estannano (1.1 mL, 3.83 mmol) y 2-clorooxazol-5-carboxilato de etilo (546 mg, 3.11 mmol) en dioxano (37 mL) se agrega Pd(PPh₃)₂Cl₂ (222 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con H₂O. El producto crudo se diluye con EtOAc, La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea

30

(eluyente: heptano/EtOAc = 90:10 a 80:20) para producir 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,39 minutos (condición B); MS (m+1) = 168.2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 5.88 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

5 Intermediario 38: 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo



10 A una solución de 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg, 2.81 mmol) en MeOH (7 mL) se agrega 10% Pd/C en peso (100 mg, 0,094 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora, el producto crudo se filtra para eliminar Pd/C. El filtrado se recolecta y se concentra para producir 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.09 minutos (condición A); MS (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)

Intermediario 39: ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico



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

20 Intermediario 40: 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo



25 A una solución de tributil(vinil)estannano (0,92 mL, 3.14 mmol) y 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (0,38 mL, 2.54 mmol) en dioxano (33 mL) se agrega Pd(PPh₃)₂Cl₂ (182 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con H₂O. El producto crudo se diluye con EtOAc, La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 90:10 a 80:20) para producir 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo (418 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,45 minutos (condición B); MS (m+1) = 184.1; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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)

30

Intermediario 41: 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 2.18 mmol) en MeOH (7 mL) se agrega 10% de Pd/C en peso (267 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente bajo un balón de

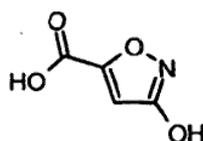
hidrógeno durante 1 hora, el producto crudo se filtra para eliminar el Pd/C. El filtrado se concentra para producir 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (404 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,60 minutos (condición B); MS (m+1) = 186,3; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 2 H) 1.39 (t, 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)

5 Intermediario 42: ácido 2-etiltiazol-5-carboxílico



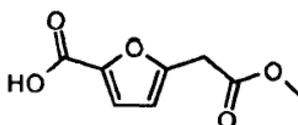
10 A una solución de 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 2.159 mmol) en MeOH (10 mL) se agrega NaOH 1 N (6 mL, 6 mmol) Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El producto crudo se diluye con EtOAc, La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir el ácido 2-etiltiazol-5-carboxílico (282.4 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0,78 minutos (condición D); MS (m+3) = 160,4; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3 H) 3.07 (q, J = 7.6 Hz, 2 H) 5.08 (br. s., 1 H) 8.20 (s, 1 H).

Intermediario 43: ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



15 A una solución de metil éster del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 mg, 2.0 mmol) en metanol (7 mL) se agrega NaOH 1 N (4.0 mL, 4.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agregan al residuo 4.0 mL de HCl 1N. La solución resultante se liofiliza para producir el producto el cual se utiliza como tal en las reacciones subsiguientes.

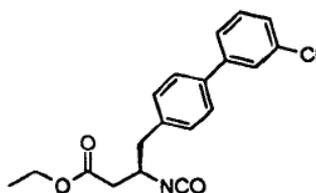
Intermediario 44: ácido 5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carboxílico



20 A una solución de metil éster del ácido 5-metoxicarbonilmetil-furan-2-carboxílico (250 mg, 1.26 mmol) en metanol (5 mL) se agrega NaOH 1 N (2.78 mL, 2.78 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agregan 2.78 mL de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para producir el ácido 5-Carboximetil-furan-2-carboxílico.

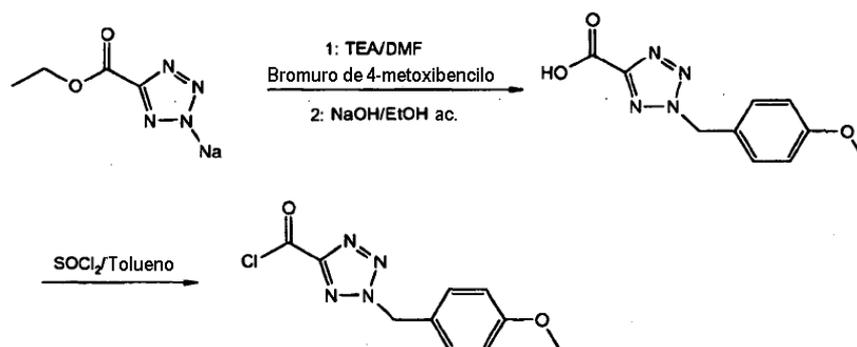
25 A continuación, a una solución de el diácido anterior (220 mg, 1.29 mmol) en metanol (8 mL) se agrega resina de Amberlyst-15 (50 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La resina se filtra y el solvente se elimina bajo presión reducida para producir el producto el cual se utiliza como tal en las reacciones subsiguientes. 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 10,17 (s, br, 1H).

30 Intermediario 45: etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-isocianato-butírico



5 A una mezcla agitada vigorosamente de bicarbonato de sodio al 8% acuoso (3 mL) y cloruro de metileno (3 mL) a 0°C se agrega trifosgeno (28.1 mg, 0,095 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego se agrega el Intermediario 17-1 (100 mg, 0,284 mmol) y la agitación se continua durante un tiempo adicional de 15 minutos. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir el compuesto del título. Este se usa como tal en reacciones subsecuentes

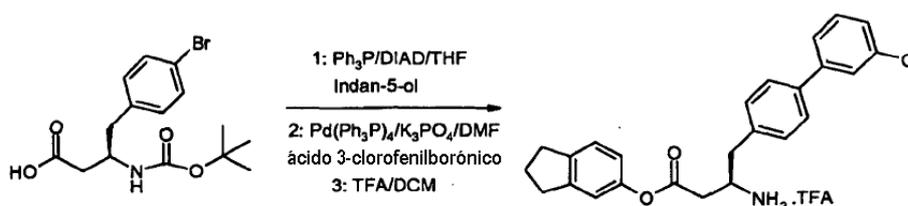
Intermediario 46: cloruro de 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonilol



10 A una solución de sal de sodio de etil éster del ácido 1 H-tetrazol-5-carboxílico (500 mg, 3.05 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se agrega cloruro de 4-metoxibencilo (747 µl, 5.48 mmol) y TEA (1500 µl, 10,76 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (10% a 30% EtOAc/Heptano). A una solución del residuo purificado en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente se agrega NaOH (2 ml, 2.000 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, La mezcla se concentra bajo presión reducida para eliminar el EtOH y se extrae con EtOAc después de ser acidificado a pH <5. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir el ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico.

20 A continuación, a una mezcla de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico en Tolueno (15 ml) a temperatura ambiente se agrega SOCl₂ (1 ml, 13.70 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para producir el producto crudo, el cual se usa sin purificación adicional.

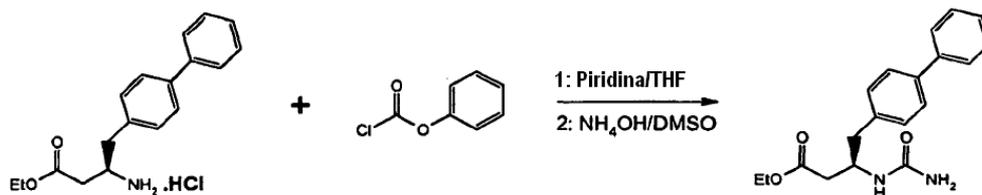
Intermediario 47: indan-5-il éster del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



25 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 agrega 5-indanol (187 mg, 1.396 mmol) y Ph₃P (403 mg, 1.535 mmol). A la mezcla en baño de hielo, se agrega DIAD (0,326 ml, 1.675 mmol) y la mezcla se agita de baño de hielo a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna (5% a 20% EtOAc/Heptano) para producir 450 mg de sólido. A una solución del sólido obtenido (200 mg, 0,422

5 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se agrega 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). La reacción se agita a 100°C durante la noche. La reacción se detiene mediante la salmuera y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (5% a 30% EtOAc/Heptano). Al residuo obtenido (143 mg, 0,283 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se agrega TFA (1 mL, 12.98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra para producir la sal cruda la cual se utiliza directamente sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.27 minutos (condición B); MS (m+1) = 406.

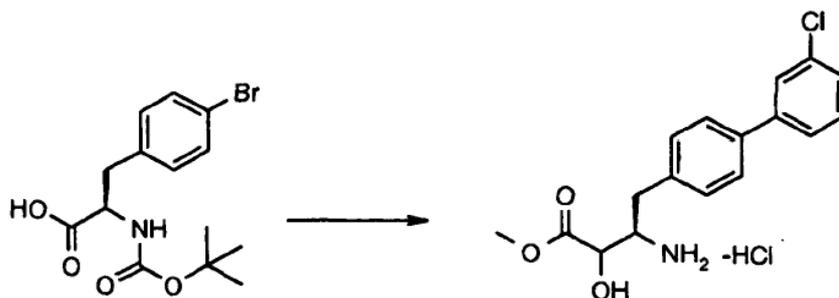
Intermediario 48: etil éster del ácido (R)-4-Bifenil-4-il-3-ureido-butírico



10 A una suspensión de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (200 mg, 0,625 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se agrega cloroformiato de fenilo (0,087 ml, 0,688 mmol) y piridina (0,126 ml, 1,563 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego se calienta hasta temperatura ambiente. LCMS monitorea la reacción hasta que esté completa. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con HCl 1N, H₂O, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para producir el residuo crudo.

15 A continuación, a una solución del residuo obtenido (0,252 g, 0,625 mmol) en DMSO (1.5 ml) a temperatura ambiente se agrega hidróxido de amonio (0,027 ml, 0,688 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS mostró poco producto deseado con mucho material de partida, así que se agrega más hidróxido de amonio y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche hasta que la reacción se complete. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con H₂O, HCl 1 N, H₂O, NaOH 1N y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (2% a 6% EtOH/DCM) para producir etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-ureidobutírico (169 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.04 minutos (condición B); MS (m+1) = 327.

25 Intermediario 49: clorhidrato de metil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico



30 Ácido (R)-3-(4-Bromo-fenil)-2-tert-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 solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (8.0 mL) se someten a reflujo en 1,2-dimetoxietano (70 mL) durante 2.5 horas bajo atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, DCM/10%MeOH en DCM = 100:0 a 0:100). para producir el ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (que contiene impurezas). Tiempo de retención de HPLC = 1.56 minutos (condición A); MS (m+1) = 376.

35 Este se disuelve en 1, 2-dimetoxietano (40 mL) y Et₃N (1.46 mL, 10,5 mmol) y se agrega cloroformiato de etilo (1.00 mL, 10,5 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 0,5 horas, el precipitado resultante se elimina por filtración. A el filtrado se agrega lentamente NaBH₄ (0,44 g, 11.6 mmol) en H₂O (5 mL). Después de ser agitada durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lavan con H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir tert-butil éster del ácido [(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-

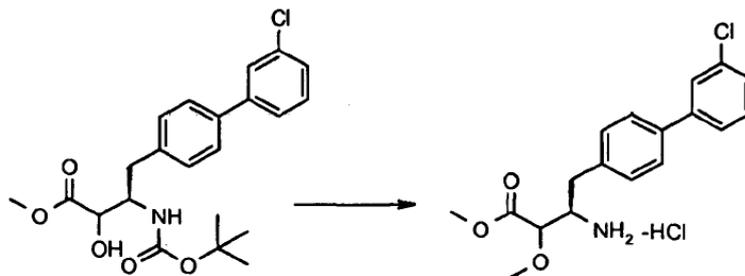
hidroximetil-etil]-carbámico (2.8 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.26 minutos (condición A): MS (m+1-Boc) = 262. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm 1.43 (s, 9 H), 2.90 (d, 2 H, J = 7.33 Hz), 3.60 (dd, 1 H, J = 5.05, 10.86 Hz), 3.72 (dd, 1 H, J = 3.79, 11.12 Hz), 3.91 (bs, 1 H), 4.75 (bs, 1 H), 7.29-7.34 (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).

5 A continuación, a una solución de tert-butil éster del ácido (R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroximetil-etil]-carbámico (2.0 g, 5.53 mmol) en DCM (30 mL) se agrega peryodinato de Dess-Martin (2.81 g, 6.63 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir tert-butil éster del ácido [(R)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-formil-etil]-carbámico (1.05 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.27 minutos (condición A): MS (m+1) = 360.

15 Éste se disuelve en MeOH (20 mL) y AcOH (0,199 mL, 3.47 mmol). A esta solución se agrega lentamente KCN (0,226 g, 3.47 mmol) en H₂O (4 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Ésta se trata con HCl 4M en dioxano (20 mL) y MeOH (10 mL) a temperatura ambiente. Después de ser agitada durante la noche, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se disuelve en MeOH y se trata con SOCl₂ (0,211 mL, 2.89 mmol). Después de ser agitada a 50°C durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en THF (10 mL) y se trata con solución acuosa de NaHCO₃ saturada (5 mL) y Boc₂O (0,631 g, 2.89 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir metil éster del ácido (R)-3-tert-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): MS (m+1-Boc) = 320, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 ppm 1.40 (s, 9 H), 2.77-3.05 (m, 2 H), 3.63 (s, 0,7 H), 3.77 (s, 2,3 H), 4.11 (s, 0,8 H), 4.25-4.40 (m, 1,2 H), 4.78-4.95 (m, 1 H), 7.27-7.40 (m, 4 H), 7.42-7.58 (m, 4 H).

Metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (113 mg, 0,269 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (2 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.22, 1.29 minutos (condición A): MS (m+1) = 320,

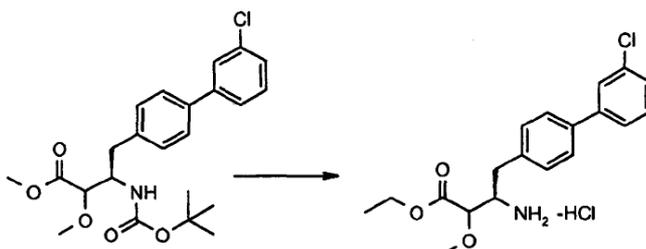
30 Intermediario 50: clorhidrato de metil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico



35 A una solución de metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (610 mg, 1.45 mmol) en CH₃CN (20 mL) se agregan yodometano (0,545 mL, 8.72 mmol) y óxido de plata (1.35 g, 5.81 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregan yodometano (0,545 mL, 8.72 mmol) y óxido de plata (1.35 g, 5.81 mmol) adicionales y se agitan durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra a través de paño de celita y el filtrado se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a :100) para producir metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (500 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.20, 1.25 minutos (condición B): MS (m+1-Boc) = 334. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37, 1.41 (s, 9 H), 2.72-3.03 (m, 2 H), 3.43, 3.71 (s, 3H), 3.63-3.82 (m, 1 H), 4.27-4.41 (m, 1 H), 4.68-5.04 (m, 1 H), 7.28-7.40 (m, 4 H), 7.41-7.61 (m, 4 H).

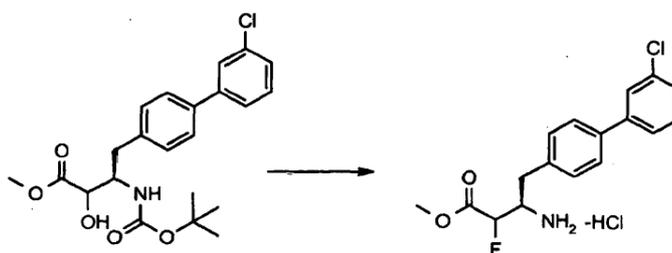
45 Metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (200 mg, 0,461 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (3 mL). Después de ser agitado a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.26, 1.33 minutos (condición A): MS (m+1) = 334.

Intermediario 51: clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico



- 5 A una solución de metil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (500 mg, 1.15 mmol) en MeOH (5mL) se agrega una solución acuosa de NaOH 2M (5 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2horas, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 2M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se disuelve en EtOH (5 mL) y se trata con SOCl₂ (0,252 mL, 3.26 mmol). Después de ser concentrada a 55°C, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.49 minutos (condición A): MS (m+1) = 348.2

Intermediario 52: clorhidrato de metil éster del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico

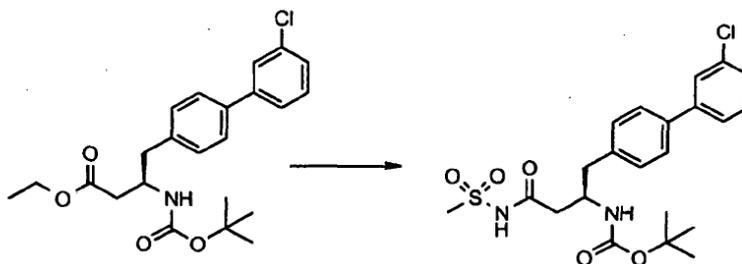


- 10 A una solución de metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (220 mg, 0,524 mmol) se agrega DAST (0,083 mL, 0,629 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se agregó DAST adicional (0,083 ml, 0,629 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 15 La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para producir metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluorobutírico (63 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.36 minutos (condición B): MS (m+1-Boc) = 322.1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 (s, 9 H), 2.84-2.95 (m, 2 H), 3.06 (bs, 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) δ ppm-204.18.

- 25 Metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico (60 mg, 0,142 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (1.5mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 0,88 minutos (condición B): MS (m+1) = 322.

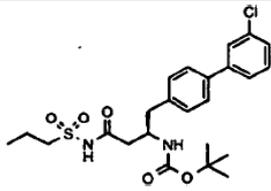
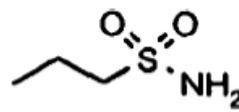
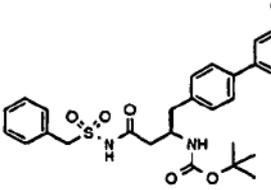
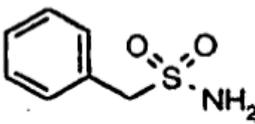
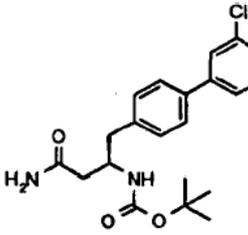
Intermediario 53-1: tert-butil éster del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico



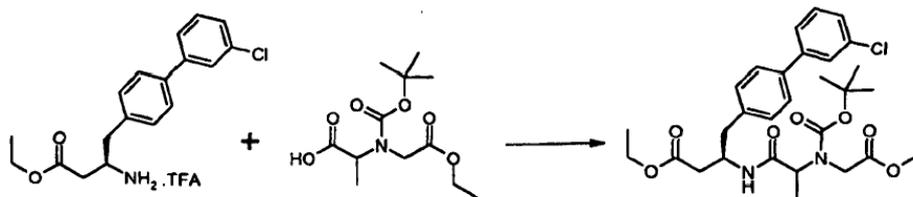
- 30 Etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (250 mg, 0,598 mmol) se trata con solución acuosa de NaOH 2M (1 mL) en THF (1 mL) y EtOH (2 mL). Después de ser agitada durante 1 hora, la

mezcla de reacción se acidifica con HCl 1 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. A una solución de este residuo en DMF (2 mL) se agregan 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). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente: DCM/MeOH al 10% en DCM = 100:0 a 0:100) para producir tert-butil éster del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (244 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.30 minutos (condición B); MS (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).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 53-1:

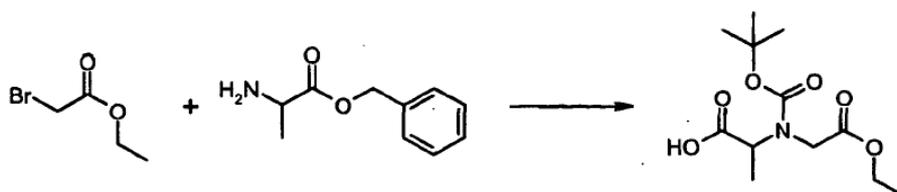
Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 53-2			1.22 min. (condición B)	496
Ejemplo 53-3			1.33 min. (condición B)	544
Ejemplo 53-4		NH ₄ Cl	1.17 min. (condición B)	389

Intermediario 54-1: etil éster del ácido (R)-3-[2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico



A una suspensión de sal de TFA del ácido 2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (197 mg, 0,714 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se agrega EDCI (219 mg, 1,142 mmol) y HOBT (164 mg, 1,071 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agrega una solución de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (202 mg, 0,571 mmol) en THF y TEA (0,199 ml, 1,428 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente. HPLC en fase reversa [30 a 90% de ACN-H₂O (TFA al 0,1%) durante 10 minutos mediante columna de fenilo de X-Bridge] da el compuesto del título (290 mg, rendimiento del 71%). LCMS (condición B): 575 (M+1): tiempo de retención = 1.52 minutos.

Intermediario 54-2: ácido 2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico

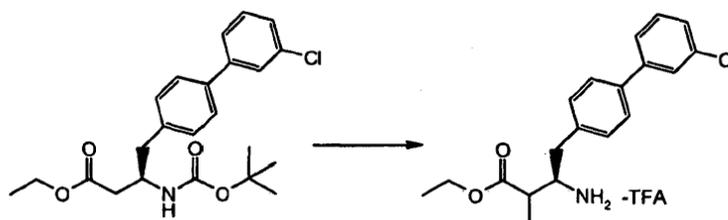


5 A una solución de H-DL-Ala-OBzl.p-tosilato (2.88 g, 8.20 mmol) en THF (80 ml) a temperatura ambiente se le agregó TEA (3.43 ml, 24.60 mmol) y seguido por bromoacetato de etilo (1.096 ml, 9.84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Había algunos sólidos de color blanco en la reacción. La mezcla de reacción se filtró del sólido blanco y se concentró para la purificación. La cromatografía instantánea (sílica gel, 2 a 4% EtOH/DCM) dio 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 solución de bencil éster del ácido 2-(etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (1.7 g, 6.41 mmol) en DCM (80 ml) a 0°C se agregó BOC-anhídrido (2.232 ml, 9.61 mmol) y seguido por TEA (2.68 ml, 19.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. La cromatografía instantánea (sílica gel, 5 a 10% acetona/heptano) dio 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, una solución de bencil éster del ácido 2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico en EtOAc se hidrogenó bajo un balón de H₂ mediante catalizador de Pd/C al 10% húmedo, durante 1 hora. La reacción se filtró del catalizador y se concentró para producir el producto crudo para la siguiente reacción.

Intermediario 55: trifluoroacetato de etil éster del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico

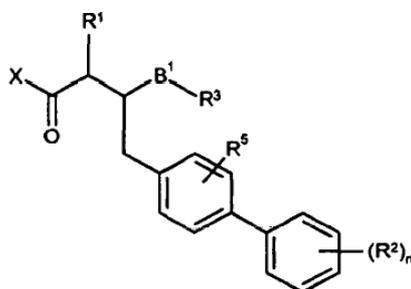


20 A una solución de etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (300 mg, 0,718 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se agrega LiHMDS/THF (1M) (1.579 ml, 1.579 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 50 minutos y luego a esta mezcla se agrega yodo de metilo (0,054 ml, 0,861 mmol) y la reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se detiene mediante NH₄Cl saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para producir el producto crudo. HPLC en fase inversa [20 a 90% ACN-H₂O (TFA al 0,1%) durante 10 minutos mediante Sunfire C18] dio etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condición B): 432 (M+1); tiempo de retención = 1.55 min. A una solución de etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil)-4-il)-2-metil-butírico (240 mg, 0,556 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente, se agregó TFA (1.070 ml, 13.89 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se hace de modo que la mezcla se concentre para producir trifluoroacetato de etil éster 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 Puede verse 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) tales como las enfermedades divulgadas aquí.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I':

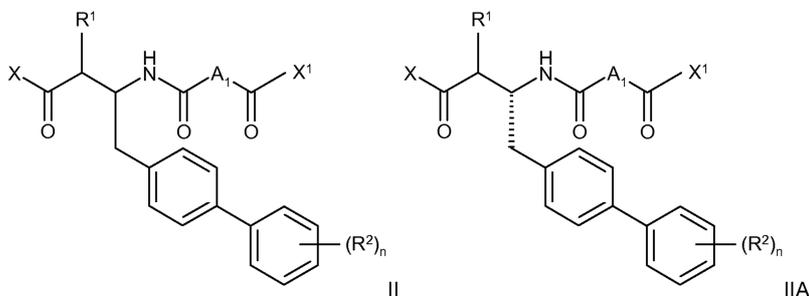


Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

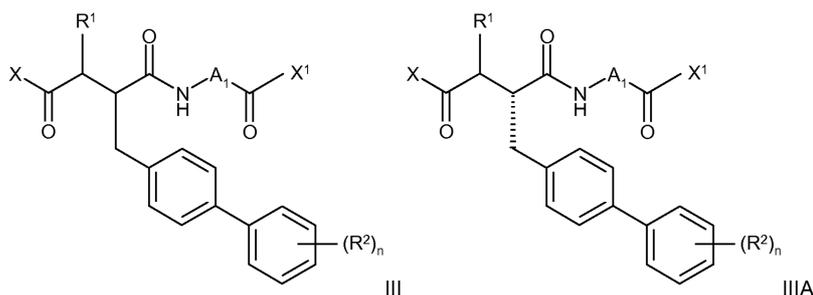
- 5 R¹ es H, C₁₋₇alquilo, hidroxilo, C₁₋₇alcoxi, halógeno, -SH, -S-C₁₋₇alquilo o NR^aR^b;
 R² para cada ocurrencia, es independientemente C₁₋₇alquilo, halo, NO₂, CN, C₁₋₇alcanoilamino, C₃₋₇cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₇alcoxi, haloC₁₋₇alquilo, -NR^aR^b, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C₁₋₇alquilo;
 R³ es A¹-C(O)X¹;
 10 R⁵ es H, halo, hidroxilo, C₁₋₇alcoxi, halo, C₁₋₇alquilo o halo-C₁₋₇alquilo; y
 X y X¹ son independientemente OH, -O-C₁₋₇alquilo, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-C₁₋₇alquilo, -NHS(O)₂-bencilo o -O-C₆₋₁₀arilo; en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₆₋₁₀arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH-C₁₋₆alquilo, y C(O)N(C₁₋₆alquilo)₂;
 B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;
 15 A¹ es un C₁₋₇alquilenilo lineal o ramificado; el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₇alcoxi, hidroxilo, O-Acetato; en donde dos alquilo germinales pueden opcionalmente combinarse para formar un C₃₋₇cicloalquilo; o
 A¹ es un C₁₋₇alquilenilo lineal o ramificado; o
 20 A¹ es un C₁₋₄alquilenilo lineal en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, NR^c; y A¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y C₁₋₇alquilo; en donde R^c para cada aparición, es independientemente H, C₁₋₇alquilo, -C(O)-O-C₁₋₇alquilo, o -CH₂C(O)OH; y
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 25 en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5-10 átomos de anillo seleccionados 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 de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo es seleccionado independientemente de O, N y S.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula II o IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula III o IIIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A^1 es un C_{1-7} alquileo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A^1 es CH_2CH_2 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^1 es H, R^2 es independientemente halo, C_{1-7} alcoxi, hidroxi, C_{1-7} alquilo o halo- C_{1-7} alquilo, n es 0, 1 o 2 y X y X^1 son independientemente OH o -O- C_{1-7} alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde n es 1 o 2; R^2 es meta-cloro o metafluoro y el otro grupo R^2 opcional es halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, hidroxi y C_{1-7} alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
9. Una combinación que comprende: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados del inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, un bloqueador del receptor de angiotensina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un bloqueador del canal de calcio, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente de reducción de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, inhibidores de la aldosterona sintasa, un inhibidor de CETP y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5).
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal, edema cíclico, enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos de la reproducción, 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 séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.