

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 275**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 263/38 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/US2013/053956**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO2014025891**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13750454 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2882716**

54 Título: **Inhibidores de neprilisina**

30 Prioridad:

08.08.2012 US 201261680804 P
07.03.2013 US 201361774163 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FLEURY, MELISSA y
HUGHES, ADAM D.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 615 275 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

Inhibidores de neprilisina

5 Antecedentes de la invención

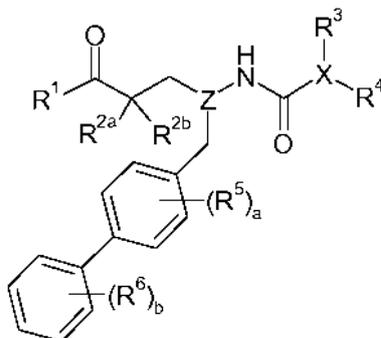
Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de neprilisina o que se metabolizan *in vivo* en compuestos que tienen dicha actividad. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Se describen procesos e intermedios para preparar estos compuestos y métodos para usar estos compuestos para tratar enfermedades tales como la hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y enfermedad renal.

15 Estado de la técnica

Ambos documentos US 2010/305145 y WO 2012/082853 describen inhibidores de neprilisina.

20 La publicación de patente de los Estados Unidos de cesión común n.º 2012/0213806, presentada el 16 de febrero de 2012 de Fleury et al., describe nuevos compuestos que tienen actividad como inhibidores de neprilisina, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. En particular, se describen compuestos del género:

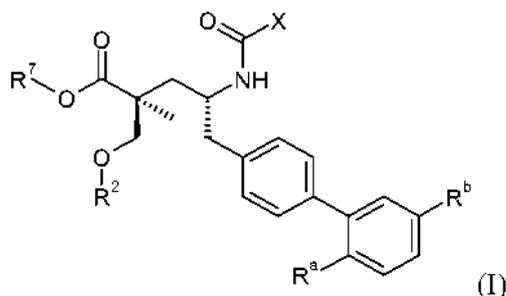


25 Dependiendo de las variables, los compuestos dentro de este género pueden citarse como en forma activa o en forma de un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para generar la forma activa del compuesto.

30 Sin embargo, a pesar de estos compuestos, sigue habiendo una necesidad de compuestos y profármacos dentro de este género que tienen diferentes propiedades metabólicas y de escisión. Por ejemplo, sigue habiendo la necesidad de compuestos activos y/o de profármacos que tienen absorción oral mejorada y de compuestos de profármacos que sufren escisión rápida para formar el compuesto activo. La presente invención aborda esa necesidad.

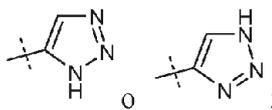
Sumario de la invención

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



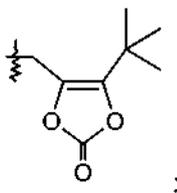
40 donde:

(i) X es

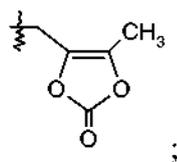


y

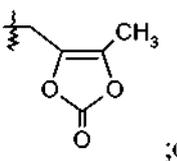
- 5 (a) R^a y R^b son H; R² es H; y R⁷ se selecciona entre -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₆CH₃, y



- 10 o R² es -alquilo C₁₋₆ o -C(O)-alquilo C₁₋₆, y R⁷ es H; o
 (b) R^a se selecciona entre -CH₃, -OCH₃, y Cl y R^b es H; o R^a se selecciona entre H, -CH₃, Cl, y F, y R^b es Cl; o
 R^a es H y R^b se selecciona entre -CH₃ y -CN; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄,
 -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-
 15 ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

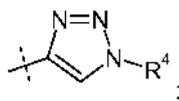


- 20 o
 (c) R^a es H y R^b es F; o R^a es F y R^b es H; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-
 NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo,
 CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



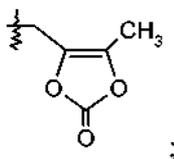
- 25 o

(ii) X es

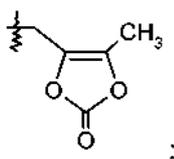


- 30 y

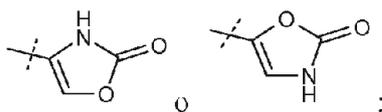
- 35 (a) R^a es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R² se
 selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R⁴ se selecciona entre -OH, -OCH₃,
 -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo
 C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄,
 -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



5 o
 (b) R^a es F y R^b es H; R² es H; R⁴ es -OH; y R⁷ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

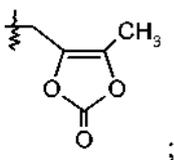


10 o
 (iii) X es

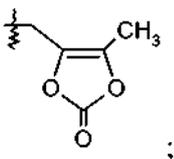


15 y

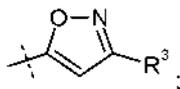
20 (a) R^a es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



25 o
 30 (b) R^a es F y R^b es H; R² es H; y R⁷ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

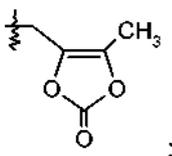


35 o
 (iv) X es



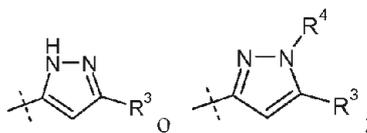
(a) R^a y R^b son H; R^2 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$ y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^3 se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C_{1-4} ; y R^7 es H; o

(b) R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^3 se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C_{1-4} ; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

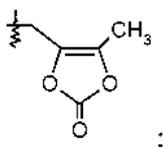


o

(v) X es

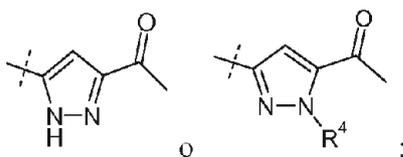


R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^3 se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C_{1-4} ; R^4 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , y fenilo; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

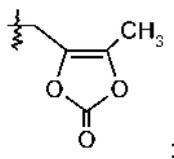


o

(vi) X es

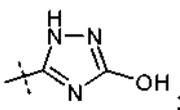


R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^4 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , y fenilo; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

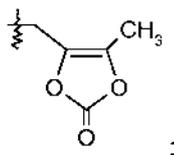


o

5 (vii) X es



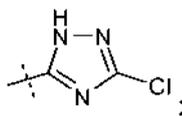
10 R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$ y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y



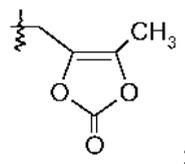
15

o

20 (viii) X es



25 R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y



30

en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C_{1-3} ; cada R^d es independientemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o $-CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 La presente invención proporciona compuestos que se metabolizan *in vivo* en compuestos que se ha observado que poseen actividad inhibidora de la enzima neprilisina (NEP). Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición de la enzima NEP o aumentando los niveles de sus sustratos peptídicos. Por lo tanto, un aspecto de la invención tiene su utilidad en un método para tratar la hipertensión, la

insuficiencia cardíaca, o la enfermedad renal, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

10 En el presente documento se describen procesos e intermedios útiles para preparar compuestos de la invención, incluyendo un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o base libre con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

15 La invención también muestra utilidad en el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento útil para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, o la enfermedad renal. La invención también tiene utilidad en el uso de un compuesto de la invención para inhibir una enzima NEP en un mamífero, y en el uso de un compuesto de la invención como herramienta para investigación. Otros aspectos y realizaciones de la invención se describen en el presente documento.

20 Descripción detallada de la invención

25 Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen las formas plurales correspondientes a menos que el contexto de uso dicte claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están destinados a ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades, tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en el presente documento deben entenderse como que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, los números expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que pretendan obtenerse mediante la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debe interpretarse al menos a la luz de los dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo habituales.

35 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se definan de otro modo, tales grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C₁₋₆, que se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, la frase "de la fórmula" o "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no está destinada a ser limitante y se usa de la misma manera que se usa comúnmente la expresión "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que están abarcadas todas las formas estereoisoméricas y tautoméricas, a menos que se indique lo contrario.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de cualquier otra forma inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y se administra a un paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o sin interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han reunido los estándares requeridos de ensayo toxicológico y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la Administración de alimentos y fármacos de EE.UU.

50 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido y que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad en mamíferos aceptable para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se entiende que no se requiere que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermedios que no están destinadas a su administración a un paciente. Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como una amina, piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como ácido carboxílico o tetrazol, pueden formarse zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" según se usa en el presente documento. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio sodio y zinc. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina,

etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bórico, carbónico, hidrácido (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxil alifáticos (por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxil aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucorónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico) y ácido xinafoico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" pretende significar un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el organismo en condiciones fisiológicas, por ejemplo, mediante procesos metabólicos normales. Dichos compuestos pueden no poseer necesariamente actividad farmacológica en NEP, pero pueden administrarse por vía oral o parenteral y posteriormente metabolizarse en el organismo para formar un compuesto que sea farmacológicamente activo en NEP.

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

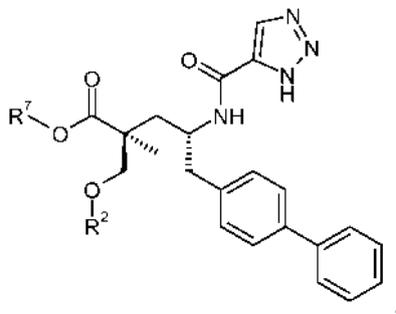
El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, significa el tratamiento o tratar una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) prevenir que se produzca la enfermedad o la afección médica, es decir, prevenir la recurrencia de la enfermedad o de la afección médica o el tratamiento profiláctico de un paciente que tiene predisposición a la enfermedad o afección médica; (b) mejorar la enfermedad o la afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o la afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o la afección médica, es decir, frenar o detener el desarrollo de la enfermedad o de la afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o la afección médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratar la hipertensión" podría incluir prevenir que se produzca la hipertensión, aliviar la hipertensión, suprimir la hipertensión, y aliviar los síntomas de hipertensión (por ejemplo, reducir la presión sanguínea). El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de enfermedades o que en la actualidad se esté tratando para la prevención de enfermedades o el tratamiento de una enfermedad o afección médica específica, así como sujetos de ensayo en los que se está evaluando el compuesto cristalino o que se esté usando en un ensayo, por ejemplo, un modelo animal.

Todos los demás términos en el presente documento pretenden tener su significado convencional, como el entendido por un experto en la materia a la que pertenecen.

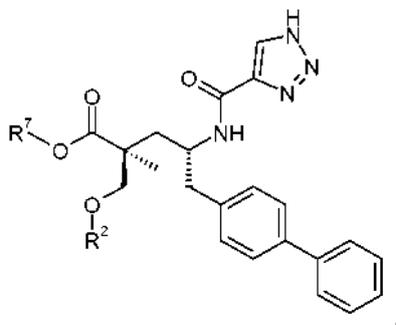
Los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales y por tanto, estos compuestos pueden prepararse y usarse en diversas formas estereoisoméricas. En algunas realizaciones, para optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar la hipertensión, puede ser deseable que los átomos de carbono tengan una configuración (*R,R*), (*S,S*), (*S,R*) o (*R,S*) particular o estén enriquecidos en una formas estereoisomérica que tenga tal configuración. En otras realizaciones, los compuestos de la invención están presentes como mezclas racémicas. Por consiguiente, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros, y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando se representa una estructura química en el presente documento sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los estereoisómeros posibles están abarcados por tal estructura. De un modo similar, cuando se muestra o se nombra un estereoisómero particular en el presente documento, se entenderá por los expertos en la materia que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a menos que se indique lo contrario, con la condición de que la utilidad de la composición de un todo no se elimine por la presencia de otros de tales isómeros. Pueden obtenerse estereoisómeros individuales por numerosos métodos que son bien conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía quiral usando un soporte o fase estacionaria quiral, o convirtiéndolos químicamente en

diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros por medios convencionales, tales como cromatografía o recristalización, y después regenerando el estereoisómero original.

- 5 Además, cuando sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, aunque una fórmula se represente como:



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

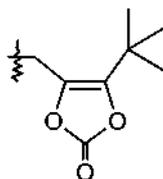


15 y ambas formas están cubiertas por la invención. También se entiende que un tautómero puede ser predominante.

- Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos usados en sus síntesis, también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, donde uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{18}F . Son de particular interés compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de distribución en tejido; compuestos de la invención enriquecidos en deuterio específicamente en un sitio de metabolismo que dan como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen una estabilidad metabólica mayor; y compuestos de fórmula I enriquecidos en un isótopo emisor de positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET).

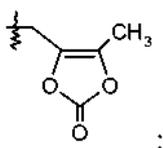
La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos en el presente documento. Esta nomenclatura se ha obtenido usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, California).

La publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0213806 desvela específicamente ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-pentanoico, que se representa mediante la fórmula I' (en la que R^a y R^b son H):



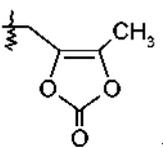
5 R^2 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, y $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$; y R^7 es H.

En otra realización de los compuestos de fórmula IIa y IIb, R^a se selecciona entre $-CH_3$, $-OCH_3$, y Cl y R^b es H; o R^a se selecciona entre H, $-CH_3$, Cl, y F, y R^b es Cl; o R^a es H y R^b se selecciona entre $-CH_3$ y $-CN$; R^2 se selecciona entre H, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquilo\ C_{1-4}$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo\ C_{1-6}$, $-CHR^cOC(O)O-alquilo\ C_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, $-alquilen\ C_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-alquilenmorfolinilo\ C_{0-6}$, y



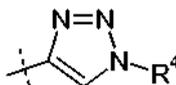
15 en el que cada R^c es independientemente H o $-alquilo\ C_{1-3}$; cada R^d es independientemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o $-CH_3$. En una realización específica, R^a se selecciona entre $-CH_3$, $-OCH_3$, y Cl y R^b es H; o R^a se selecciona entre H, $-CH_3$, Cl, y F, y R^b es Cl; o R^a es H y R^b se selecciona entre $-CH_3$ y $-CN$; R^2 se selecciona entre H, $-alquilo\ C_{1-6}$ (por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$, o $-(CH_2)_4CH_3$), y $-(CH_2)_{2-3}OR^e$ donde R^e es H (por ejemplo, $-(CH_2)_2OH$ y $-(CH_2)_3OH$) o $-CH_3$ (por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$); y R^7 es H.

20 La publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0213806 también desvela compuestos de fórmula I', donde R^a es H y R^b es F, ácido (2S,4R)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico, y donde R^a es F y R^b es H, ácido (2S,4R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico. Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a profármacos de tales compuestos. Por lo tanto, en otra realización de los compuestos de fórmula IIa y IIb, R^a es H y R^b es F; o R^a es F y R^b es H; R^2 se selecciona entre H, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre $-alquilo\ C_{1-6}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquilo\ C_{1-4}$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo\ C_{1-6}$, $-CHR^cOC(O)O-alquilo\ C_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, $-alquilen\ C_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-alquilenmorfolinilo\ C_{0-6}$, y

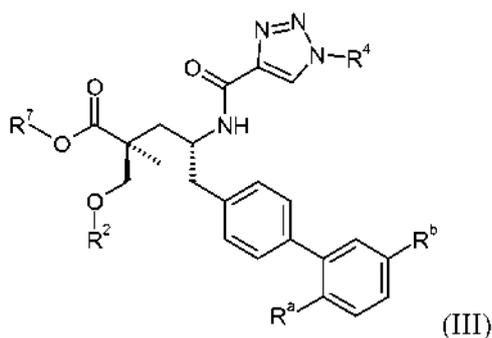


30 en el que cada R^c es independientemente H o $-alquilo\ C_{1-3}$; cada R^d es independientemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o $-CH_3$.

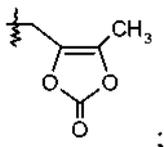
35 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es:



40 Estos compuestos se representan mediante la fórmula III:

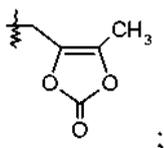


5 En una realización de los compuestos de fórmula III, R^a es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R⁴ se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



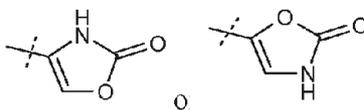
10 en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o -CH₃. En una realización específica, R^a es F, R^b es Cl, R² es H, R⁴ es -OCH₃ o -OCH₂CH₃, y R⁷ es H.

15 La publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0213806 desvela un compuesto de fórmula III, donde R^a es F, R^b es H, R² es H, y R⁷ es H, ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(1-hidroxi-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-2-metilpentanoico. Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a profármacos de este compuesto. Por lo tanto, en otra realización de los compuestos de fórmula III, R^a es F y R^b es H; R² es H; R⁴ es -OH; y R⁷ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

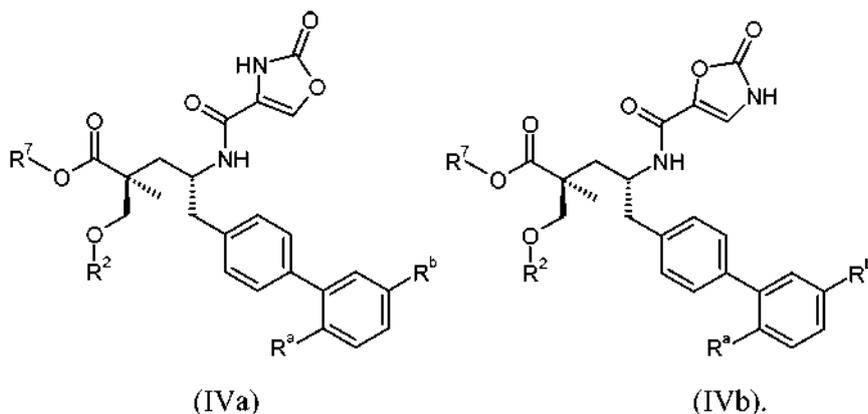


25 en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; y cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo.

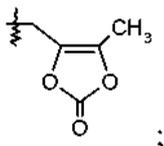
Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es:



30 Estos compuestos se representan mediante la fórmula IVa o IVb:

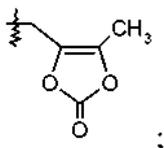


5 En una realización de los compuestos de fórmula IVa y IVb, R^a es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



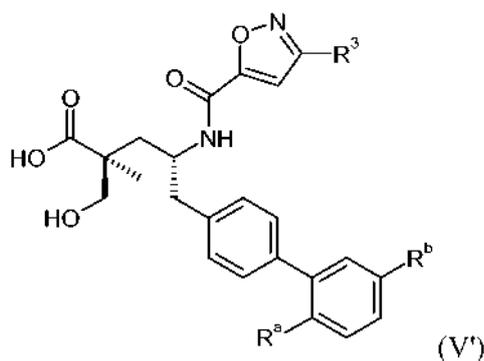
10 en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o -CH₃. En una realización específica, R^a es F, R^b es Cl, R² es H, y R⁷ es H.

15 La publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0213806 desvela un compuesto de fórmula IVa, donde R^a es F, R^b es H, R² es H, y R⁷ es H, ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carbonil)amino]pentanoico, y un compuesto de fórmula IVb, donde R^a es F, R^b es H, R² es H, y R⁷ es H, ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carbonil)amino]pentanoico. Por lo tanto, otro aspecto de la invención relates profármacos de estos compuestos. Por lo tanto, en otra realización de los compuestos de fórmula IVa y IVb, R^a es F y R^b es H; R² es H; y R⁷ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR-NH₂, -CH₂OC(O)CHR-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

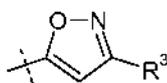


25 en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; y cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo.

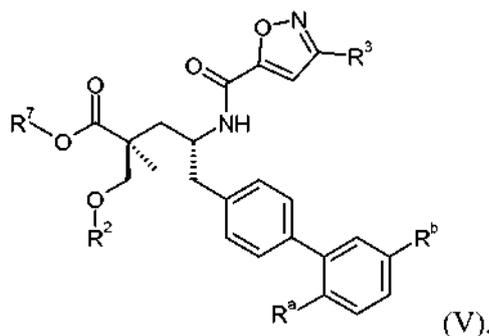
30 La publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0213806 desvela específicamente ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-hidroxi-2-metilpentanoico, que se representa mediante la fórmula V (donde R^a y R^b son H y R³ es -OH):



5 la publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0213806 también desvela determinados profármacos del compuesto de fórmula V', tales como el éster etílico. Un aspecto de la invención se refiere a otros profármacos y variantes del compuesto de fórmula V'. Estos compuestos son compuestos de fórmula I, donde X es:

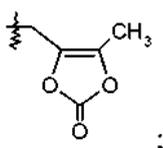


10 Estos compuestos se representan mediante la fórmula V:



15 En una realización de los compuestos de fórmula V, R^a y R^b son H; R² se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂-3OR^e, y -(CH₂)₂-3NR^eR^e; R³ se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; y R⁷ es H; donde cada R^e es independientemente H o -CH₃. En una realización específica de los compuestos de fórmula V, R^a y R^b son H, R² es -CH₃, R³ es -OH u -OCH₃, y R⁷ es H.

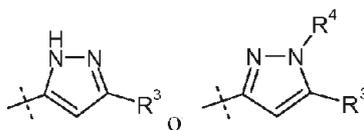
20 En otra realización de los compuestos de fórmula V, R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂-3OR^e, y -(CH₂)₂-3NR^eR^e; R³ se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



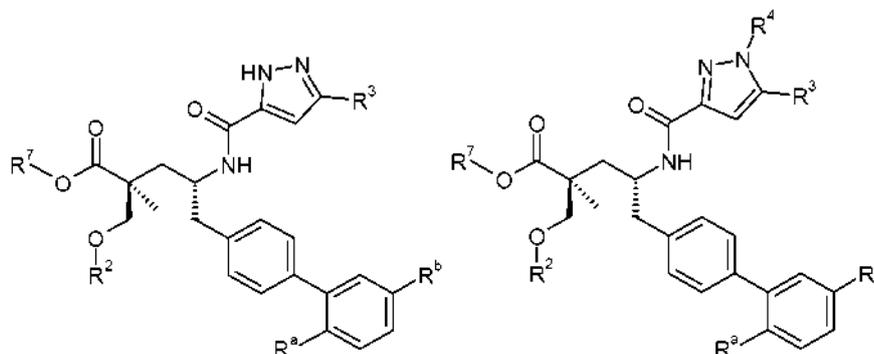
25 en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o -CH₃. En una realización específica de los compuestos de fórmula V, R^a es H, R^b es Cl, R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, o -(CH₂)₂OH, R³ es -OH u -OCH₃, y R⁷ es H; o R^a es F, R^b es Cl, (es H o -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃), R³ es -OH, -OCH₃ o -alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂CH₃, -CH₂)₂CH₃, o -CH₂CH(CH₃)₂), y R⁷ es H.

30

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es:



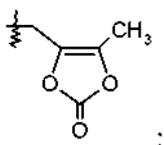
Estos compuestos se representan mediante la fórmula VIa o VIb:



(VIa)

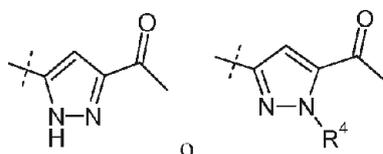
(VIb).

En una realización de los compuestos de fórmula VI, R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^3 se selecciona entre $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y -alquilo C_{1-4} ; R^4 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , y fenilo; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_2$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

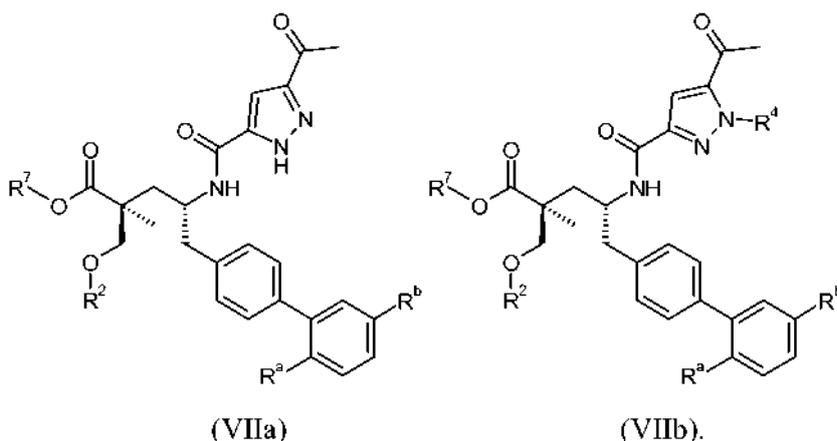


en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C_{1-3} ; cada R^d es independientemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o $-CH_3$. En una realización específica de los compuestos de fórmula VIa y VIb, R^a es H o F; R^b es Cl; R^2 es H o -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$); R^3 es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o -alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-CH(CH_3)_1$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$); R^4 , si está presente, es H; y R^7 es H.

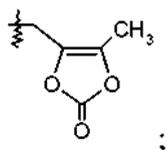
Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es:



Estos compuestos se representan mediante la fórmula VIIa o VIIb:

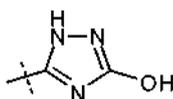


5 En una realización de los compuestos de fórmula VII, R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CN}$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OR}^e$, y $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}^e\text{R}^e$; R^4 se selecciona entre H, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, y fenilo; y R^7 se selecciona entre H, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{[(CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-alquilo C}_{1-4}$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-alquilo C}_{2-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-ciclohexilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OCH}_3$, $-\text{alquilen C}_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{alquilenmorfolinilo C}_{0-6}$, y

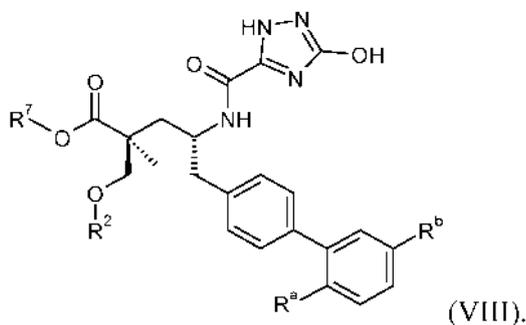


10 en el que cada R^c es independientemente H o $-\text{alquilo C}_{1-3}$; cada R^d es independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH(CH}_3)_2$, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o $-\text{CH}_3$. En una realización específica de los compuestos de fórmula VIIa y VIIb, R^a es F, R^b es Cl, R^2 es H o $-\text{alquilo C}_{1-6}$ (por ejemplo, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), R^4 , si está presente, es H, y R^7 es H.

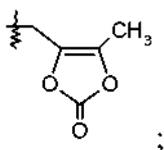
15 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es:



20 Estos compuestos se representan mediante la fórmula VIII:



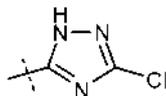
25 En una realización de los compuestos de fórmula VIII, R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CN}$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OR}^e$, y $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}^e\text{R}^e$; y R^7 se selecciona entre H, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{[(CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-alquilo C}_{1-4}$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-alquilo C}_{2-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-ciclohexilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OCH}_3$, $-\text{alquilen C}_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{alquilenmorfolinilo C}_{0-6}$, y



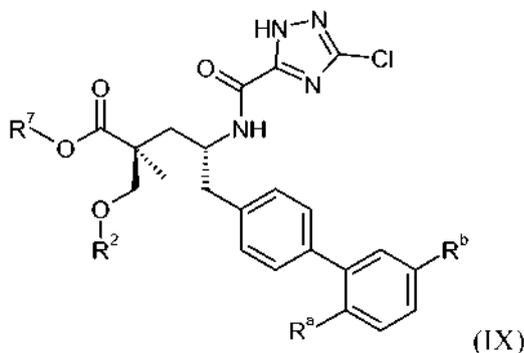
en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o -CH₃.

5

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde X es:



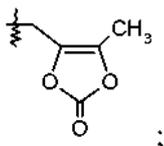
10 Estos compuestos se representan mediante la fórmula IX:



(IX)

15 En una realización de los compuestos de fórmula IX, R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

20



en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o bencilo; y cada R^e es independientemente H o -CH₃.

25 Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos expuestos en los Ejemplos, o usando otros métodos, reactivos, y materiales de partida que son conocidos para los expertos en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención pueden prepararse de un modo similar usando los mismos métodos o similares o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. También se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y no se recogió ninguna medición real de temperatura. Se entiende que temperatura ambiente puede considerarse que significa una temperatura dentro del intervalo asociado comúnmente con la temperatura ambiente en un entorno de laboratorio, y típicamente está en el intervalo de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 30 °C. En otros casos, las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y la temperatura se midió y registró realmente. Aunque las condiciones de reacción óptimas variarán típicamente dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos particulares, disolventes y cantidades usadas, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización rutinarios.

40

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios o deseados grupos protectores convencionales para prevenir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas y reactivos para la protección y desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidas en la técnica. Pueden usarse grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos descritos en el presente documento, si se desea. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Group in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006, y referencias citadas en el mismo.

Los grupos protectores de carboxi son adecuados para prevenir reacciones indeseadas en un grupo carboxi, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), tri-metilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. Los grupos protectores de amino son adecuados para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *i*-butildimetilsililo (TBDMS), y similares. Los grupos protectores de hidroxilo son adecuados para prevenir reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alquilos C₁₋₆, grupos sililo que incluyen grupos trialkilsililo C₁₋₆, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), y *tert*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) incluyendo grupo alcanóilo C₁₋₆, tales como formilo, acetilo, y pivalóilo, y grupos acilo aromáticos, tales como benzoílo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); y similares.

Se usan técnicas de desprotección convencionales para retirar los grupos protectores, y pueden variar dependiendo de qué grupo se use. Por ejemplo, comúnmente se usa hidróxido de sodio o de litio cuando el grupo protector de carboxi es metilo, un ácido, tal como TFA o HCl (por ejemplo, HCl 4,0 M en 1,4-dioxano) se usa comúnmente cuando el grupo protector de carboxi es etilo o *t*-butilo, y puede usarse H₂/Pd/C cuando el grupo protector de carboxi es bencilo. Un grupo protector de amino BOC puede retirarse usando un reactivo ácido, tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo protector Cbz de amino puede retirarse empleando condiciones de hidrogenación catalítica, tales como H₂ (1 atm) y Pd al 10 %/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C"). Habitualmente, se usa H₂/Pd/C cuando el grupo protector de hidroxilo es bencilo, mientras que habitualmente se usa NaOH cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo acilo.

Los grupos salientes son grupos funcionales o átomos que pueden ser desplazados por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen cloro, bromo y grupos yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

Las bases adecuadas para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de sodio, trietilamina (Et₃N), piridina, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *t*-butóxido potásico, e hidruros metálicos.

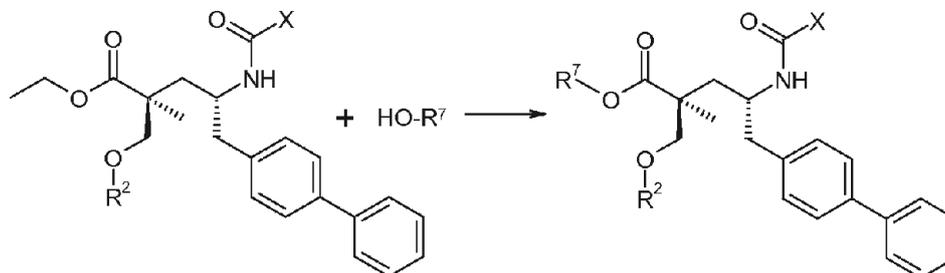
Los diluyentes o disolventes inertes adecuados para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃),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

Los reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y similares. Las reacciones de acoplamiento se realizan en un diluyente inerte, en presencia de una base, tal como DIPEA, y se realizan en condiciones de formación de enlace de amida convencionales.

Todas las reacciones se realizaron típicamente a temperatura ambiente dentro del intervalo de aproximadamente -78 C a 100 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones pueden supervisarse mediante el uso de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y/o CLEM hasta su finalización. Las reacciones pueden completarse en minutos, o puede llevar horas, típicamente de 1-2 horas hasta 48 horas. Una vez finalizada, la mezcla resultante o producto de reacción puede tratarse adicionalmente para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o producto de reacción puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o repartición (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5 % en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl₃, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, Na₂CO₃ (5 %), CHCl₃ o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, o al vacío); filtrado; cristalización (por ejemplo, en EtOAc y hexanos); concentrándose (por ejemplo, *al vacío*); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía de gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa, o cristalización).

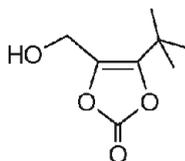
A modo de ilustración, los compuestos de fórmula I, así como sus sales, pueden prepararse como se muestra en los Esquemas I-IV.

Esquema I

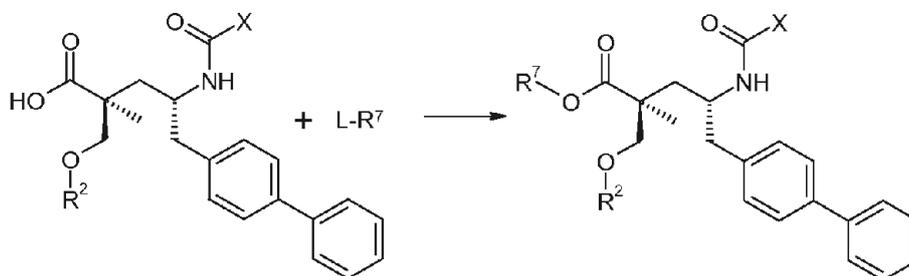


5 El Esquema I es una reacción de transesterificación. En general, esta reacción implica hacer reaccionar el éster con calor, el alcohol deseado (HO-R⁷) y un catalizador ácido adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico. Los alcoholes HO-R⁷ están disponibles en el mercado o pueden prepararse por técnicas que son conocidas en la materia o se describen en el presente documento. Los grupos HO-R⁷ ejemplares incluyen HO-CH₂CF₂CH₃, HO-CH₂CF₂CF₃, y

10

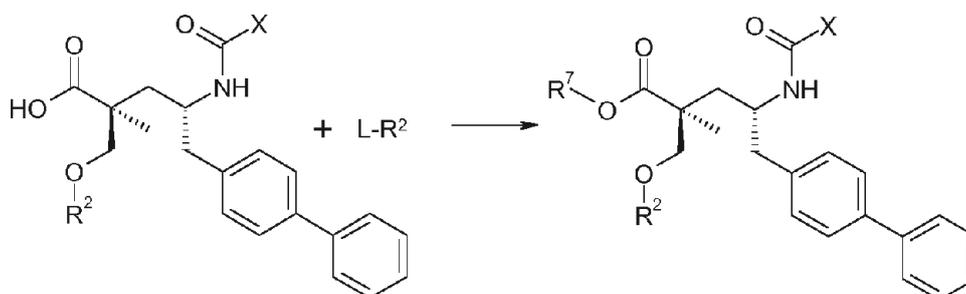


Esquema II



15 El Esquema II es una reacción de sustitución nucleófila, donde L es un grupo saliente adecuado. En general, la reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina en un disolvente o diluyente inerte adecuado, tal como acetona. El compuesto de L-R⁷ está disponible en el mercado o puede prepararse por técnicas que son conocidas en la materia o se describen en el presente documento.

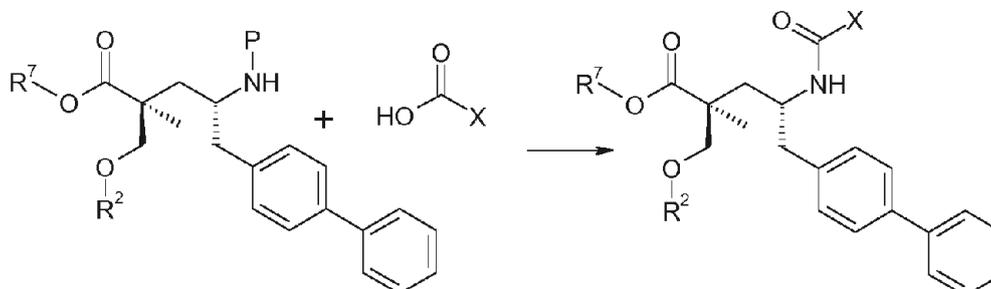
Esquema III



20 El Esquemas III es una reacción de sustitución nucleófila, donde L es un grupo saliente adecuado. En general, esta reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropilamina en un disolvente o diluyente inerte adecuado, tal como diclorometano. El compuesto L-R² está disponible en el mercado o puede

prepararse por técnicas que son conocidas en la materia o se describen en el presente documento. Los compuestos L-R² ejemplares incluyen Cl-C(O)-CH₃, Cl-C(O)-CH(CH₃)₂, y Cl-C(O)-CH₂CH(CH₃)₂.

Esquema IV

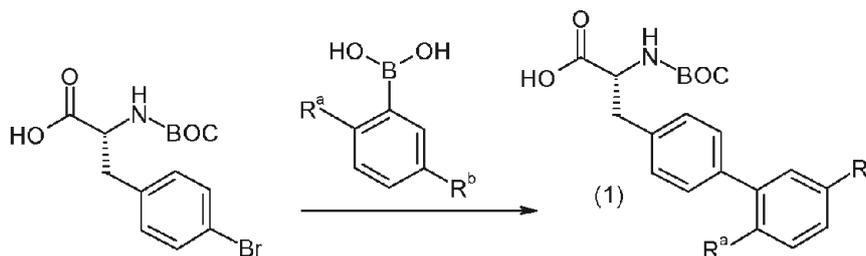


5 El Esquema IV es una reacción de acoplamiento, donde P es H o un grupo protector de amino adecuado. Cuando P es un grupo protector de amino, el proceso comprende adicionalmente desproteger el compuesto, antes o *in situ* con la etapa de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento ejemplares incluyen HATU y HOBt con EDC. En general, esta reacción se realiza en presencia de una base, tal como DIPEA o 4-metilmorfolina, y disolventes o diluyentes
10 inertes, tales como DMF o DMA. Los materiales de partida de ácido carboxílico están generalmente disponibles en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

A modo de ilustración, los compuestos de fórmulas II-X, así como sus sales, pueden prepararse como se muestra en el Esquema V.

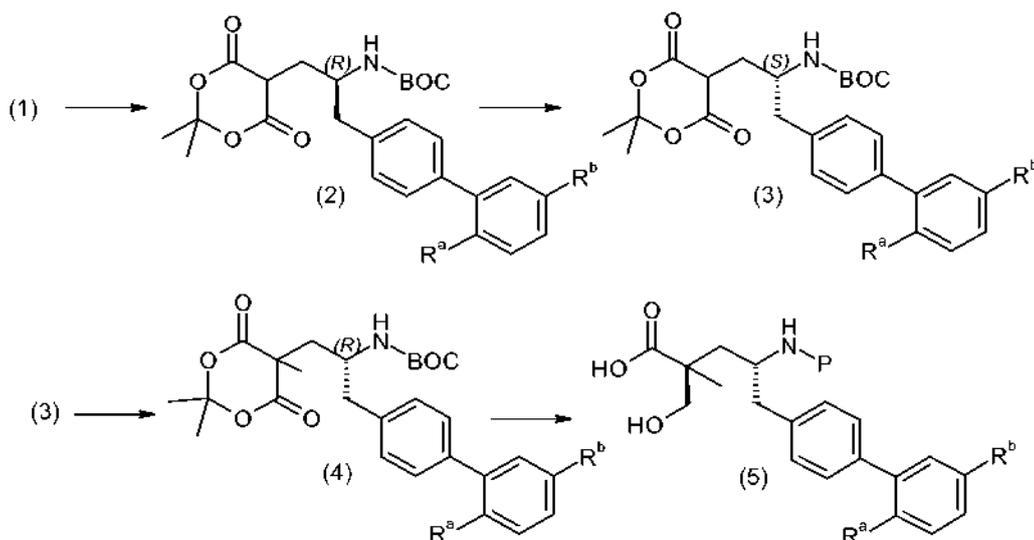
15

Esquema V

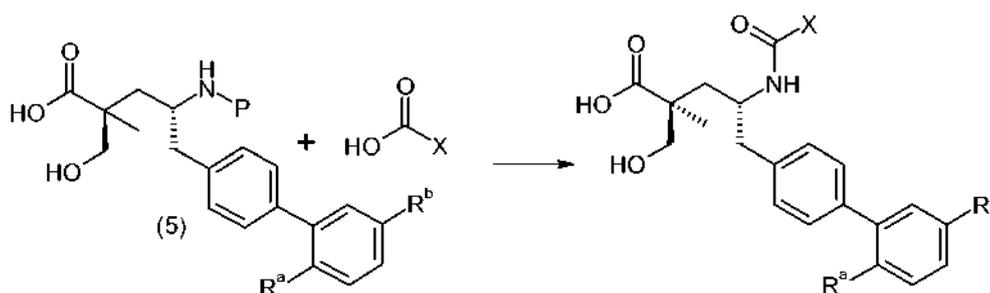


20 Se combinan ácido (*R*)-3-(4-bromofenil)-2-*t*-butoxicarbonilaminopropiónico y el ácido halofenilborónico deseado con un catalizador de paladio en un diluyente inerte, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico o carbonato sódico. Son ácidos halofenilborónicos ejemplares, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 3-fluorofenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 3-clorofenilborónico, y ácido 2-fluoro-5-clorofenilborónico. Los catalizadores de paladio ejemplares incluyen cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio, diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II), bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0), y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0).

25 Después, el compuesto 1 se convierte en el Compuesto 5 (donde P es H o un grupo protector de amino adecuado) mediante un proceso de varias etapas, que se detalla en la sección de Ejemplos.



Finalmente, El Compuesto 5 se acopla con el grupo X deseado como se ha descrito anteriormente en el Esquema IV:



En la sección de Ejemplos expuesta más adelante, se describen detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos.

Utilidad

El compuesto de fórmula I' tiene actividad como un inhibidor de neprilisina, y se espera que tenga utilidad terapéutica como inhibidor de neprilisina. Los profármacos de este compuesto, una vez metabolizados *in vivo*, se espera que tengan la misma utilidad. Por lo tanto, cuando se discute la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que estos profármacos tienen la actividad esperada una vez metabolizados.

Los ensayos ejemplares incluyen, a modo ilustrativo y no limitativo, ensayos que miden la inhibición de NEP. Los ensayos secundarios útiles incluyen ensayos para medir la inhibición de ACE y la inhibición de aminopeptidasa P (APP) (por ejemplo, tal como se describe en Sulpizio et al. (2005) JPET 315:1306-1313). Se describe un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibitoras *in vivo* para ACE y NEP en ratas anestesiadas en Seymour et al. (1985) Hypertension 7(Supl I):1-35-I-42 y Wigle et al. (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528), donde la inhibición de ACE se mide como el porcentaje de inhibición de la respuesta presora de angiotensina I y se mide la inhibición de NEP como aumento del gasto de guanosina 3', 5'-monofosfato (GMPc) cíclica urinaria.

También existen diversos ensayos *in vivo* que pueden usarse. El modelo de rata espontáneamente hipertensa consciente (SHR) es un modelo de hipertensión dependiente de renina. Véase, por ejemplo, Intengan et al. (1999) Circulation 100(22):2267-2275 y Badyal et al. (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362. El modelo de rata consciente de sal de acetato de desoxicorticosterona (DOCA-sal) es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que es útil para medir la actividad de NEP. Véase, por ejemplo, Trapani et al. (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan et al. (1999) Hypertension 34(4):907-913, y Badyal et al. (2003) anteriormente citado). El modelo DOCA-sal es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para reducir la presión sanguínea, así como para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para prevenir o retrasar un aumento en la presión sanguínea. El modelo de rata hipertensa sensible a la sal de Dahl (DSS) es un modelo de hipertensión que es sensible a la sal en la dieta (NaCl), y se describe, por ejemplo, en Rapp (1982) Hypertension 4:753-763. El modelo de rata de hipertensión pulmonar arterial de monocrotalina descrito, por ejemplo, en Kato et al. (2008) J. Cardiovasc. Pharmacol. 51(1):18-23, es un predictor fiable de la eficacia clínica para el tratamiento de la

hipertensión arterial pulmonar. Los modelos animales de insuficiencia cardíaca incluyen el modelo de rata DSS para la insuficiencia cardíaca y el modelo de fístula aorto-caval (derivación AV), describiéndose este último, por ejemplo, en Norling et al. (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7:1038-1044. Otros modelos animales, tales como las pruebas de la placa caliente, la sacudida de la cola y de formalina, pueden usarse para medir las propiedades analgésicas de un compuesto, así como el modelo de ligamiento del nervio espinal (SNL) para el dolor neuropático. Véase, por ejemplo, Malmberg et al. (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15. Otras propiedades y utilidades de los compuestos pueden demostrarse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos para los expertos en la materia.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de afecciones médicas que respondan a la inhibición de NEP. Por lo tanto, se espera que los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición de la enzima NEP o mediante el aumento de los niveles de estos sustratos peptídicos, puedan tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, al inhibir a NEP, se espera que el compuesto potencie los efectos biológicos de péptidos endógenos que son metabolizados por NEP, tales como los péptidos natriuréticos, bombesina, bradiquinina, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. Por lo tanto, se espera que los compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, en los sistemas renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

20 *Enfermedades cardiovasculares*

Al potenciar los efectos de los péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad para tratar y/o prevenir afecciones médicas, tales como enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques et al. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45:87-146 y Dempsey et al. (2009) *Amer. J. of Pathology* 174(3):782-796. Las enfermedades cardiovasculares de interés particular incluyen hipertensión e insuficiencia cardíaca. La hipertensión incluye, a modo ilustrativo y no limitante: hipertensión primaria, que también se cita como hipertensión esencial o hipertensión idiopática; hipertensión secundaria; hipertensión acompañada de enfermedad renal; hipertensión grave acompañada o no de enfermedad renal; hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión arterial pulmonar; e hipertensión resistente. La insuficiencia cardíaca incluye, a modo de ilustración y no de limitación; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca aguda; insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo, con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (también citada como insuficiencia cardíaca sistólica) o con fracción de eyección ventricular izquierda conservada (también citada como insuficiencia cardíaca diastólica); e insuficiencia cardíaca descompensada aguda y crónica, acompañada o no de enfermedad renal. Por lo tanto, una realización de la invención tiene utilidad en un método para tratar la hipertensión, en particular, hipertensión primaria o hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Para el tratamiento de la hipertensión primaria, la cantidad terapéuticamente eficaz es típicamente la cantidad que es suficiente para reducir la presión sanguínea del paciente. Esto podría incluir tanto hipertensión de leve a moderada como hipertensión grave. Cuando se usan para tratar la hipertensión, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de acción dual de enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), vacunas de angiotensina II, agentes anti-diabéticos, agentes anti-lípidos, agentes anti-trombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁/inhibidores de neprilisina de acción dual, antagonistas del receptor β₁-adrenérgico, antagonistas del receptor β-adrenérgico/antagonistas del receptor α₁ de acción dual, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, inhibidores de neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptido natriurético, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de fosfodiesterasa (específicamente, inhibidores de PDE-V), agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, se combina un compuesto de la invención con un antagonista del receptor AT₁, un diurético, un bloqueante de los canales de calcio, o una combinación de los mismos, y se usa para tratar la hipertensión primaria; o se combina un compuesto de la invención con un antagonista del receptor AT₁, y se usa para tratar la hipertensión acompañada de enfermedad renal.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, la cantidad terapéuticamente eficaz es típicamente la cantidad que es suficiente para reducir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos del tratamiento son mejorar la capacidad deportiva de un paciente. Por ejemplo, en una situación clínica, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que mejora la capacidad de un paciente para caminar de manera confortable durante un periodo de 6 minutos (cubriendo una distancia de aproximadamente 20-40 metros). Cuando se usan para tratar la hipertensión arterial pulmonar, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas α-adrenérgicos, antagonistas del receptor β₁-adrenérgico, agonistas del receptor β₂-adrenérgico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de prostaglandina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, se combina un

compuesto de la invención con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

5 La invención también tiene utilidad en un método para tratar la insuficiencia cardíaca, en particular, insuficiencia
 10 cardíaca congestiva (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva tanto sistólica como diastólica), que comprende
 administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Típicamente, la
 cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente para reducir la presión sanguínea y/o para mejorar
 15 las funciones renales. En una situación clínica, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que es
 suficiente para mejorar la hemodinámica cardíaca, como por ejemplo, una reducción en la presión de la cuña, la
 presión ventricular derecha, la presión de llenado, y la resistencia vascular. El compuesto puede administrarse como
 una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usan para tratar la insuficiencia cardíaca, puede administrarse el
 compuesto en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas del receptor de adenosina,
 20 degradadores de los productos finales de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonistas del
 receptor AT_1 , antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico, antagonistas del receptor β -adrenérgico/antagonistas del
 receptor α_1 de acción dual, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de
 endotelina (ECE), antagonistas del receptor de endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del
 receptor de eliminación de péptido natriurético, donantes de óxido nítrico, análogos de prostaglandina, inhibidores de
 PDE-V, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, y antagonistas del receptor de vasopresina. Por
 ejemplo, puede combinarse un compuesto de la invención con un antagonista de aldosterona, un antagonista del
 receptor β_1 -adrenérgico, un antagonista del receptor AT_1 , o un diurético, y se usa para tratar la insuficiencia cardíaca
 congestiva.

Diarrea

25 Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas
 endógenas y por lo tanto, dichos compuestos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la diarrea,
 incluyendo la diarrea infecciosa y secretoria/acuosa. Véase, por ejemplo, Baumer et al. (1992) Gut 33:753-758;
 Farthing (2006) Digestive Diseases 24:47-58; y Marçais-Collado (1987) Eur. J. Pharmacol. 144(2): 125-132. Cuando
 30 se usan para tratar la diarrea, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más tratamientos
 antidiarreicos adicionales.

Enfermedades renales

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

Terapia preventiva

45 Al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención también sean
 útiles en la terapia preventiva, debido a los efectos anti-hipertrofos y antifibróticos de los péptidos natriuréticos
 (véase Potter et al. (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), por ejemplo, para prevenir la
 progresión de la insuficiencia cardíaca después del infarto de miocardio, prevenir la restenosis arterial después de la
 50 angioplastia, prevenir el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de operaciones
 vasculares, prevenir la aterosclerosis, y prevenir la angiopatía diabética.

Glaucoma

55 Al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para
 tratar el glaucoma. Véase, por ejemplo, Diestelhorst et al. (1989) International Ophthalmology 12:99-101. Cuando se
 usan para tratar el glaucoma, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más agentes anti-
 glaucoma adicionales.

Alivio del dolor

60 Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas
 endógenas y por lo tanto, dichos compuestos también pueden ser útiles como analgésicos. Véase, por ejemplo,
 Roques et al. (1980) Nature 288:286-288 y Thanawala et al. (2008) Current Drug Targets 9:887-894. Cuando se
 65 usan para tratar el dolor, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más fármacos anti-
 nociceptivos adicionales, tales como aminopeptidasa N o inhibidores de dipeptidil peptidasa III, agentes

antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, antagonistas del receptor de NMDA, agonistas del receptor de opioides, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{1D}, y antidepresivos tricíclicos.

5 *Otras utilidades*

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

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

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día pueden predeterminarse o pueden determinarse basándose en el paciente individual, tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la afección del paciente, la afección que se esté tratando, la edad, el peso, y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al principio activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, los perfiles farmacocinéticos y de toxicología del compuesto y cualquier agente secundario que se esté administrando, y similares. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosis predeterminada o determinarse una dosificación por el médico adjunto, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o la afección médica. Los pacientes que se someten a dicho tratamiento serán controlados típicamente de manera rutinaria para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, al tratar la hipertensión, pueden usarse mediciones de la presión sanguínea para determinar la eficacia del tratamiento. Indicadores similares para otras enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, son de sobra conocidos y están fácilmente disponibles para el médico adjunto. El control continuo por el médico asegurará que se administre la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento determinado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es particularmente valioso cuando también se están administrando agentes secundarios, ya que su selección, dosificación, y duración del tratamiento puede requerir su ajuste. De este modo, el régimen de tratamiento y la pauta de dosificación pueden ajustarse durante el transcurso de la terapia de tal forma que se administra la cantidad más baja del agente activo que muestra la eficacia deseada y, además, esa administración se continúa únicamente en tanto que sea necesario para tratar de manera exitosa la enfermedad o la afección médica.

Herramientas de investigación

Ya que las composiciones de la invención se metabolizan *in vivo* en compuestos que tienen actividad como inhibidores de nepriliasina, también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que tengan una enzima NEP, por ejemplo, para estudiar enfermedades donde está implicada la enzima NEP o sus sustratos peptídicos. Por consiguiente, la invención tiene utilidad en un método para usar un compuesto de la invención como herramienta de investigación, que comprende llevar a cabo un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Puede emplearse cualquier sistema biológico o muestra adecuada que tenga una enzima NEP en dichos estudios que pueden llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas biológicos representativos o las muestras adecuadas para dichos estudios incluyen, pero sin limitación, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, y así sucesivamente), y similares, siendo particularmente interesantes los mamíferos. Por ejemplo, puede inhibirse la actividad enzimática de NEP en un mamífero mediante la administración de una cantidad inhibitoria de NEP de un compuesto de la invención. Estos compuestos también pueden usarse como herramientas de investigación llevando a cabo ensayos biológicos usando dichos compuestos.

5 Cuando se usan como herramienta de investigación, se pone en contacto típicamente un sistema biológico o una muestra que comprende una enzima NEP con una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de que se exponga el sistema biológico o la muestra al compuesto, se determinan los efectos de la inhibición de la enzima NEP usando procedimientos y equipos convencionales, tal como midiendo la unión a receptor en un ensayo de unión o midiendo los cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición abarca poner en contacto las células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto cristalino a un mamífero, por ejemplo, mediante administración *i.p.*, *p.o.*, *i.v.*, *s.c.*, o inhalada, y así sucesivamente. Esta etapa de determinación puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar efectuar una observación (un análisis cuantitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en el sistema biológico o muestra usando procedimientos y equipamiento convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y midiendo los cambios mediados por el sustrato o producto enzimático en los ensayos funcionales. Pueden usarse los resultados del ensayo para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de la enzima NEP. Típicamente, la etapa de determinación implicará determinar los efectos secundarios de inhibir la enzima NEP.

15 Además, los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por lo tanto, también son útiles en ensayos exploratorios para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de NEP. Por lo tanto, la invención tiene utilidad en un método para evaluar un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos ilustrativos incluyen un ensayo de inhibición enzimática de NEP. De este modo, los compuestos de la invención se usan como referencias en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con el compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad igual o superior, en caso de haberla. Por ejemplo, los datos pK_i para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos pK_i para un compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las actividades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen un valor pK_i aproximadamente igual o superior al compuesto de la invención, en caso de haberla. Esto abarca tanto la generación de datos comparativos (usando los ensayos adecuados) y el análisis de datos de ensayo para identificar compuestos de ensayo de interés.

35 La invención también tiene utilidad en un método para estudiar un sistema o muestra biológica que comprende una enzima NEP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema o la muestra biológica con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o la muestra biológica.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

40 Los compuestos de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente a través de cualquier ruta de administración aceptable, incluyendo, pero sin limitación, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica), ocular y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, en múltiples dosis al día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria o una sola dosis semanal. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración farmacéutica puede usarse en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

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

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los expertos en la materia reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como en composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, la composición contendrá aproximadamente un 0,01-95 % en peso de principio activo, incluyendo, aproximadamente un 0,01-30 % en peso, tal como aproximadamente un 0,01-10 % en peso, dependiendo la cantidad real de la formulación en sí, la ruta de administración, la frecuencia de dosificación, y así sucesivamente. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente un 5-70 % en peso, o aproximadamente un 10-60 % en peso de agente activo.

Puede usarse cualquier portador convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La selección de un portador o excipiente particular, o de combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar a un paciente particular o un tipo de afección médica o patología. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular se encuentra dentro del alcance de los expertos en la técnica farmacéutica. Además, los portadores o excipientes usados en dichas composiciones están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tales como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua despirogenada; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofurocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando exhaustiva e íntimamente el principio activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Después, puede darse forma a la mezcla mezclada de manera uniforme o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

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

Cuando están previstas para administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones comprenden típicamente el principio activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también comprenden: cargas o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponadores.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Los agentes de recubrimiento ejemplares para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de éster del ácido metacrílico-ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y similares. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes hidrosolubles, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes metaquelantes, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las composiciones también pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones u otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden formularse de tal forma que liberan únicamente el agente activo, o preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral incluyen, a modo ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden típicamente el agente activo en un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo, de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando están previstas para administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta para su dosificación a un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea sola o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración inhalada, y típicamente estarán en forma de un aerosol o de un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de suministro bien conocidos, tales como un nebulizador, o un inhalador de polvo seco o de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que la composición se rocíe en forma de una niebla que se transporta al tracto respiratorio de un paciente. Una formulación en nebulizador ilustrativa comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador para formar una suspensión de partículas micronizadas de un tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo en forma de un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco ilustrativa comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente, tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propulsor comprimido. Una formulación ejemplar de dosis medida ilustrativa comprende una solución o suspensión del agente activo en un propulsor licuado, tal como un clorofluorocarbono o un hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de dichas formulaciones incluyen co-disolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina, y lauril sulfato de sodio. Dichas composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o a presión a un envase adecuado que contiene el agente activo, etanol (en caso de estar presente) y el tensioactivo (en caso de estar presente). Para preparar una suspensión, se microniza el agente activo y después se combina con el propulsor. Como alternativa, puede prepararse una formulación en suspensión mediante secado por pulverización de un recubrimiento de tensioactivo en partículas micronizadas del agente activo. Después, la formulación se carga en una lata de aerosol, que forma una parte del inhalador.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica usando sistemas y excipientes de suministro transdérmico conocidos. Por ejemplo, el compuesto puede premezclarse con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, y se incorporan en un parche o un sistema de suministro similar. Pueden usarse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones en dichas composiciones transdérmicas en caso de que se desee.

Agentes secundarios

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como tratamiento único de una enfermedad o pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales para obtener el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender uno o más fármacos (también citados como "agentes secundarios"). Dichos agentes terapéuticos son de sobra conocidos en la técnica, e incluyen antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor α -adrenérgico, antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico, agonistas del receptor β_2 -adrenérgico, antagonistas del receptor β -adrenérgico/antagonistas del receptor α_1 de acción dual, degradadores de los productos finales de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de acción dual de enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores de la enzima convertidora de angiotensina 2, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes anti-diabéticos, agentes anti-diarréicos, agentes anti-glaucoma, agentes anti-lípidos, agentes anti-nociceptivos, agentes anti-trombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁/inhibidores de neprilisina de acción dual y bloqueantes del receptor de angiotensina multifuncionales, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HGM-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógeno, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptido natriurético, inhibidores de neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil D-aspartato, agonistas del receptor de opioides, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes de los canales de sodio, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos de estos agentes se detallan en el presente documento.

Por consiguiente, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable. También pueden incluirse terceros, cuartos, etc. agentes activos en la composición. En terapia combinada, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad administrada típicamente en monoterapia.

Los compuestos de la invención pueden mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o puede estar presente cada agente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente de manera simultánea o en momentos separados. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de la invención con un segundo agente activo usando procedimientos y equipamientos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprenden un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos pueden combinarse con un portador farmacéuticamente activo para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan típicamente para crear una mezcla física. Después, se administra la mezcla física en una cantidad terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de su administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan juntos físicamente antes de su administración, pero se administran simultáneamente o en instantes separados en forma de composiciones separadas. Dichas composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse juntas en un kit. Cuando se administran en tiempos separados, el agente secundario se administrará típicamente en menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, en cualquier intervalo desde concurrente con la administración del compuesto de la invención a aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se cita como administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral de manera simultánea o secuencial con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido para cada agente activo, donde secuencial puede significar administrado inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en cualquier momento posterior predeterminado (por ejemplo, una hora después o tres horas después). También se contempla que el agente secundario pueda administrarse más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Como alternativa, la combinación puede administrarse por diferentes rutas de administración, es decir, una por vía oral y la otra por inhalación.

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

- Los agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de tal forma que se administran típicamente en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministra con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en forma de una sal, solvato o estereoisómero ópticamente puro farmacéuticamente aceptable, y así sucesivamente. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico que se ha esterificado. Por lo tanto, se pretende que los agentes secundarios listados en el presente documento incluyan todas estas formas, y están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando procedimientos y reactivos convencionales.
- 5 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de adenosina, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina, y tonapofilina.
- 10 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor α -adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.
- 15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor β_1 -adrenérgico (" β_1 -bloqueantes"). Los β_1 -bloqueantes representativos incluyen, pero sin limitación, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bupridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el β_1 -antagonista se selecciona entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el β_1 -bloqueante se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2-900 mg por dosis.
- 20 En una realización, los compuestos de la invención se administran con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol, y similares. Típicamente, el agonista del receptor β_2 adrenérgico se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 0,05-500 mg por dosis.
- 25 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un desintegrador de los productos finales de glicación avanzada (AGE), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, alagebrium (o ALT- 711), y TRC4149.
- 30 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, eplerenona, espironolactona, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el antagonista de aldosterona se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5-300 mg al día.
- 35 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con una aminopeptidasa N o un inhibidor de dipeptidil peptidasa III, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, bestatina y PC 18 (2-amino-4-metilsulfonyl butano thiol, thiol de metionina).
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de ACE representativos incluyen, pero sin limitación, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin, spirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y combinaciones de los mismos.
- 40 En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona entre: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el inhibidor de ACE se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar 1-150 mg por día. En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina (ACE/NEP) de acción dual, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación: AVE-0848 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto parental; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3-(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]ciclopentil-carbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrothiazol[3,2-a]azepin-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

5 octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutiril]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y combinaciones de los mismos.

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

10 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con una vacuna de angiotensina II, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación ATR12181 y CYT006-AngQb.

15 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación: coumarinas, tales como warfarina; heparina; e inhibidores directos de trombina, tales como argatroban, bivalirudina, dabigatran, y lepirudina.

20 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente anti-diabético. Los agentes anti-diabéticos representativos incluyen fármacos inyectables, así como fármacos oralmente eficaces, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de fármacos inyectables incluyen, pero sin limitación, insulina y derivados de insulina. Los ejemplos de fármacos oralmente eficaces incluyen, pero sin limitación: biguanidas, tales como metformina; antagonistas de glucagón; inhibidores de α -glucosidasa, tales como acarbosa y miglitol; inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV) tales como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, y vildagliptina; meglitinidas, tales como repaglinida; oxadiazolidindionas; sulfonilureas, tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, y tolazamida; tiazolidindionas, tales como pioglitazona y rosiglitazona; y combinaciones de los mismos.

25 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con tratamientos anti-diarréicos. Las opciones de tratamiento representativas incluyen, pero sin limitación, soluciones para rehidratación oral (ORS), loperamida, difenoxilato, y subsalicilato de bismuto.

30 En otra realización más, se administra un compuesto de la invención en combinación con un agente contra el glaucoma. Los agentes contra el glaucoma representativos incluyen, pero sin limitación: agonistas α -adrenérgicos, tales como brimonidina; antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico; β_1 -bloqueantes tópicos, tales como betaxolol, levobunolol, y timolol; inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida, brinzolamida, o dorzolamida; agonistas colinérgicos, tales como cevimeлина y DMXB-anabaseina; compuestos de epinefrina; mióticos, tales como policarpina; y análogos de prostaglandina.

35 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente anti-lípidos. Los agentes anti-lípidos representativos incluyen, pero sin limitación: inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CEP), tales como anacetrapib, dalcetrapib, y torcetrapib; estatinas, tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y combinaciones de los mismos.

40 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente anti-trombótico. Los agentes anti-trombóticos representativos incluyen, pero sin limitación: aspirina; agentes antiplaquetarios, tales como clopidogrel, prasugrel, y ticlopidina; heparina, y combinaciones de los mismos.

45 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT_1 , también conocidos como bloqueantes del receptor de angiotensina II de tipo 1 (ARB). Los ARB representativos incluyen, pero sin limitación, abitesartán, azilsartán (por ejemplo, azilsartán medoxomil), bencilosartán, candesartán, candesartán cilexetil, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoxomil, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartán medoxomil), opomisartán, pratosartán, ripisartán, saprisartán, saralasin, sarmesina, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona entre azilsartán medoxomil, candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomil, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y combinaciones de los mismos. Las sales y/o profármacos ejemplares incluyen candesartán cilexetil, mesilato de eprosartán, sal potásica de losartán, y olmesartán medoxomil. Típicamente, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 4-600 mg por dosis, oscilando las dosis diarias ejemplares entre 20-320 mg al día.

60 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un agente de acción dual, tal como un antagonista del receptor AT_1 /inhibidor de neprililina (ARB/NEP), cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en las Publicaciones de los Estados Unidos n.º 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al. presentadas el 23 de abril de 2008, tales como el compuesto, ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-il-metil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

65 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con bloqueantes multifuncionales del

receptor de angiotensina, tal como se describe en Kurtz y Klein (2009) Hypertension Research 32:826-834.

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante de los canales de calcio. Los bloqueantes de los canales de calcio representativos incluyen, pero sin limitación, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante de los canales de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el bloqueante de los canales de calcio se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2-500 mg por dosis.

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

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE), cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosforamidón, CGS 26303, y combinaciones de los mismos.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de endotelina. Los antagonistas del receptor de endotelina representativos incluyen, pero sin limitación: antagonistas selectivos del receptor de endotelina que afectan a los receptores de endotelina A, tales como avosentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123, clazosentán, darusentán, sitaxentán, y zibotentán; y antagonistas duales del receptor de endotelina que afectan a receptores tanto de endotelina A como B, tales como bosentán, macitentán, tezosentán).

En otra realización más, se administra un compuesto de la invención en combinación con uno o más inhibidores de HMG-CoA reductasa, que también se conocen como estatinas. Las estatinas representativas incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

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

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un relajante muscular, cuyos

ejemplos incluyen, pero sin limitación: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de los mismos.

5 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un péptido natriurético o un análogo, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, y los compuestos descritos en Ogawa et al (2004) J.Biol.Chem. 279:28625-31. Estos compuestos también se citan como agonistas del receptor A de péptido natriurético (NPR-A). En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de eliminación de péptido natriurético (NPR-C), tal como SC-46542, cANF (4-23), y AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1949-52). Por ejemplo, AP-811 ha mostrado sinergia cuando se combina con el inhibidor de NEP, tiorfano (Wegner (1995) Clin. Exper. Hypert. 17:861-876).

15 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP incluyen, pero sin limitación: AHU-377; candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (éster bencílico de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster bencílico de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclodecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico, descritos en el documento WO 2006/027680 de Hepworth et al. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidon; retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletíl)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco, SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (etil éster de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanoico); tiorfano y su profármaco, racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propil-carbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbentotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil]propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y etil éster del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-acético] descrito en el documento WO 2007/106708 de Khder et al. (Novartis AG); y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona entre AHU-377, candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidon, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP es un compuesto, tal como daglutril o CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), que tienen actividad tanto como inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE) como de NEP. También pueden usarse otros compuestos de acción dual sobre ECE/NEP. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar 20-800 mg por día, oscilando las dosis diarias típicas entre 50-700 mg al día, más normalmente de 100-600 o de 100-300 mg al día.

45 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un donante de óxido nítrico, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, nicorandil; nitratos orgánicos, tales como tetranitrato de pentaeritritol; y sidnomidinas, tales como linsdomina y molsidomina.

50 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE representativos incluyen, pero sin limitación; acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, aloxiprina, aniolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilon, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclufenaco, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofeno, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tiozaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona entre etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos.

60 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de N-metil D-aspartato (NMDA), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, cetobemidona, memantina, metadona, y así sucesivamente.

65 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de opioides (también citados como analgésicos opioides). Los agonistas del receptor de opioides representativos incluyen, pero sin limitación: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona,

levalorfan, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista del receptor de opioides se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

5 En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular, un inhibidor de PDE-V. Los inhibidores de PDE-V representativos incluyen, pero sin limitación, avanafilo, lodenafilo, mirodenafilo, sildenafil (Revatio®), tadalafil (Adcirca®), vardenafilo (Levitra®), y udenafilo.

10 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandinas (también citados como prostanoides o análogos de prostaciclina). Los análogos de prostaglandinas representativos incluyen, pero sin limitación, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost, y treprostnilo, siendo particularmente interesantes bimatoprost, latanoprost y tafluprost.

15 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de prostaglandinas, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, bimatoprost, latanoprost, travoprost, y así sucesivamente.

20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, aliskireno, enalkiren, remikiren, y combinaciones de los mismos.

25 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI). Los SSRI representativos incluyen, pero sin limitación: citalopram y el metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilado de fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina, desmetilsertralina, y combinaciones de los mismos.

30 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1D}, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, triptanos tales como almotriptano, avitriptano, eletriptan, frovatriptan, naratriptano, rizatriptano, sumatriptan y zolmitriptano.

35 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante de los canales de sodio, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y combinaciones de los mismos.

40 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un estimulador o activador de la guanilato ciclasa soluble, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, ataciguat, riociguat, y combinaciones de los mismos.

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

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

50 También pueden ser útiles agentes terapéuticos secundarios combinados en terapia combinada adicional con compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con un diurético y un ARB, o un bloqueante de los canales de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueante de los canales de calcio y una estatina. Los ejemplos específicos incluyen, una combinación del inhibidor de ACE, enalapril (en la forma de sal de malato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa como Vaserecic®, o una combinación del bloqueante de los canales de calcio, amlodipina (en forma de sal de besilato) y el ARB olmesartán (en forma de profármaco de medoxomilo), o una combinación de un bloqueante de los canales de calcio y una estatina, pueden usarse con los compuestos de la invención. También pueden ser útiles en terapia combinada otros agentes terapéuticos, tales como agonistas del receptor α_2 -adrenérgico y antagonistas del receptor de vasopresina. Los agonistas del receptor α_2 -adrenérgico incluyen clonidina, dexmedetomidina, y guanfacina.

60 Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura ilustrativas para administración oral

65 Se mezclan exhaustivamente un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio. Después se carga la composición resultante en cápsulas de gelatina dura (500 mg de

composición por cápsula). Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). Después, se hace pasar la mezcla a través de un tamiz US de malla n.º 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

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

10 *Formulación ejemplar de cápsula de gelatina para administración oral*

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

20 Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). Después, se carga la mezcla en una cápsula de gelatina (tamaño n.º 1, White, opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación ejemplar de comprimido para administración oral

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

30 Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio fumante (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). Después, se comprime la mezcla para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

35 Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (400 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). Después, se comprime la mezcla para formar un comprimido ranurado en una cara (600 mg de composición por comprimido).

40 Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (100 mg) con almidón de maíz (100 mg), con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se tritura para dar un polvo fino. Después se mezclan celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) con la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar comprimidos (100 mg del compuesto de la invención por comprimido).

45 *Formulación ejemplar de suspensión para administración oral*

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

50

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

Formulación líquida ejemplar para administración oral

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

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

Formulación inyectable ilustrativa para su administración mediante inyección

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

Composiciones ilustrativas para administración por inhalación

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

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

Como alternativa, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) en suero salino isotónico tamponado con citrato (pH 5) (125 ml). La mezcla se agita y sonica hasta que se disuelve el compuesto. Se comprueba y se ajusta el pH de la solución, en caso necesario, a pH 5 añadiendo lentamente NaOH 1 N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que proporciona de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no están destinadas a limitar el alcance de la invención de ninguna manera a menos que se indique específicamente lo contrario.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario y cualquier otra de las abreviaturas usadas en el presente documento y no definidas tiene su significado habitual, generalmente aceptado:

AcOH	ácido acético
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH ₃) ₃)
(BOC) ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
CPME	ciclopentil metil éter
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HCTU	(hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio)
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MTBE	metil <i>t</i> -butil éter

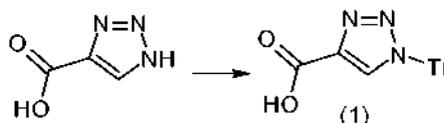
Pd(dppf)₂Cl₂ cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio
 PE éter de petróleo
 THF tetrahidrofurano

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haen, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

5 Las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. Los progresos de las reacciones se supervisaron por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC anal.), y espectrometría de masas, los detalles de las mismas se dan en los ejemplos específicos. Los disolventes usados en la HPLC analítica fueron de la siguiente manera: el disolvente A fue H₂O al 98 %/MeCN al 2 %/TFA 1,0 ml/l; el disolvente B fue MeCN al 90 %/H₂O al 10 %/TFA 1,0 ml/l.

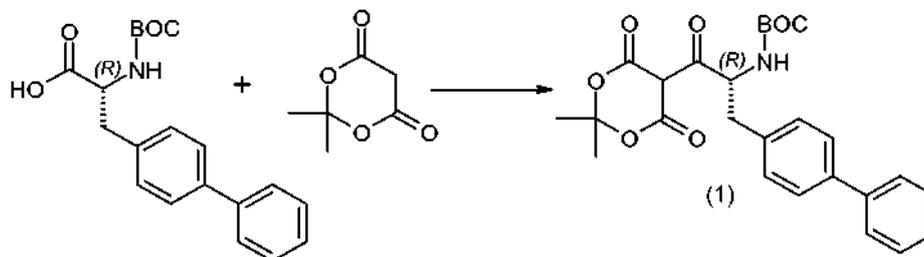
10 Las reacciones se trataron como se describe específicamente en cada preparación, por ejemplo; comúnmente las mezclas de reacción se purificaron mediante extracción y otros métodos de purificación, tales como cristalización dependiente de temperatura y de disolvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, típicamente usando envases de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. Los progresos de las reacciones se midieron típicamente mediante espectrometría de masas con cromatografía líquida (CLEM). La caracterización de isómeros se realizó mediante espectroscopía nuclear de efecto Overhauser (NOE). La caracterización de productos de reacción se realizó rutinariamente por espectrometría de masas y RMN ¹H. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en un disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃, o DMSO-d₆), y se adquirieron espectros de RMN ¹H con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación convencionales. La identificación espectrométrica de masas de compuestos se realizó típicamente usando un método de ionización por electronebulización (ENEM) con un instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

25 Preparación 1: Ácido 1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



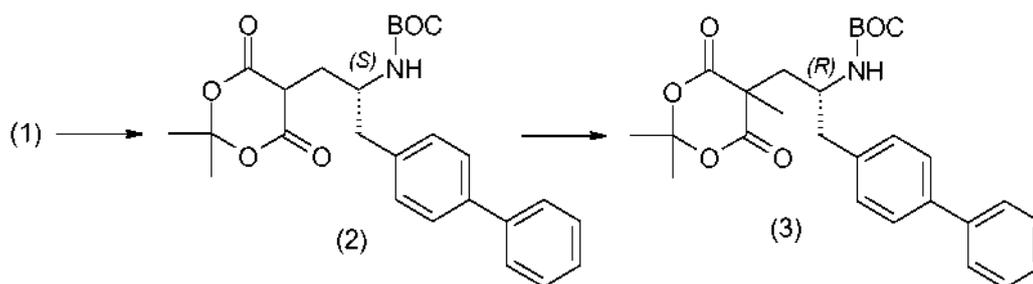
30 Se combinó ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (20,0 g, 177 mmol) con DMF (200 ml, 2,6 mol) y piridina (100 ml, 1,2 mol), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones cloruro de trifenilmetilo (54 g, 190 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó al aire para producir un sólido blanquecino (60 g). El sólido se suspendió en THF (800 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, después se filtró. Después, el filtrado se concentró por evaporación rotatoria, produciendo un aceite espeso. Se añadió EtOAc (500 ml) y el volumen se redujo a ~ 200 ml. La suspensión espesa resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título (35,5 g).

Preparación 2: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pentanoico



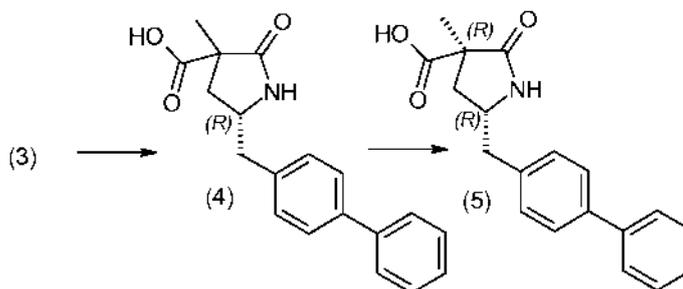
40 Se combinaron ácido (R)-3-bifenil-4-il-2-t-butoxicarbonilamino-propiónico (5,0 g, 15 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2,3 g, 16,1 mmol) en DMAP (3,2 g, 26,4 mmol). Se añadió más cantidad de DMAP (2,0 g, 16,1 mmol) y DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió a -5 °C (purga de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

50

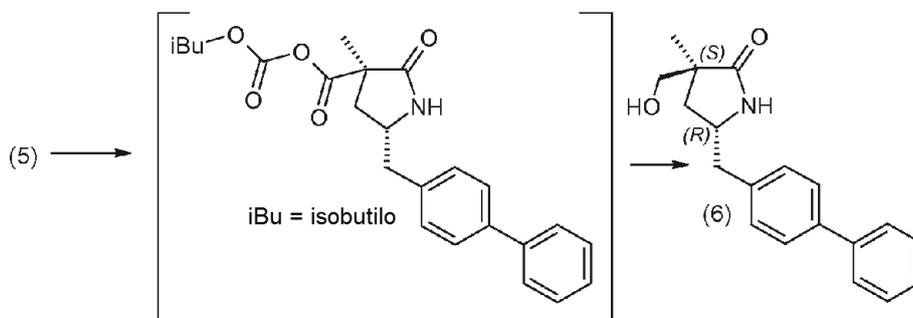


Se añadió AcOH (8,6 ml) a una solución del Compuesto 1 en bruto (6,4 g, 14 mmol, 1,0 eq.) en MeCN anhidro (90 ml) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 30 minutos, después se añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (1,3 g, 34,5 mmol, 2,5 eq.) durante 2 horas. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado y 1,7 M de NaCl en agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml), se secaron en MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía (5:1 de heptano:EtOAc) para producir el Compuesto 2 (1,1 g, pureza 98,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

El Compuesto 2 (5,0 g, 11 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (1,8 g, 13,2 mmol, 1,2 eq.) se disolvieron en DMF (33,9 ml) y se enfriaron a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (892 µl, 1,3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (23 °C) y se mantuvo durante una noche. Se añadieron NaCl acuoso saturado (35 ml) y EtOAc (35 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se evaporó. El residuo se trituroó con EtOAc (20 ml). El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío. El filtrado se concentró y se trituroó de nuevo con EtOAc para producir el Compuesto 3 (3,9 g), t-Butil éster del ácido [(R)-2-bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)etil]carbámico.



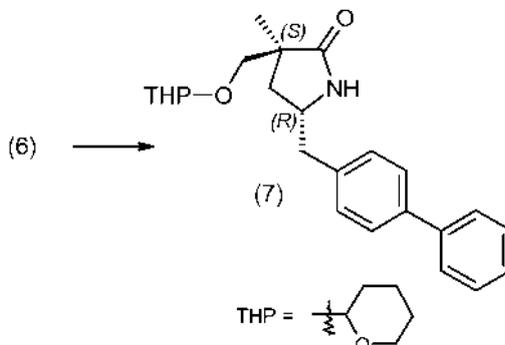
El Compuesto 3 (400,0 g, 855,5 mmol) se combinó con CPME (2 l) para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 3,0 M en CPME (2,0 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, produciendo una suspensión de flujo libre. La filtración y el secado produjeron el Compuesto 4 en forma de una mezcla 93:7 de diastereoisómeros (206 g totales). La resuspensión en MeTHF (1 l) a temperatura ambiente, seguido de la adición de CPME (1 l; suspensión durante una noche a temperatura ambiente) produjo el Compuesto 5 (170 g, ed y pureza 98 %).



El Compuesto 5 (25,0 g, 80,8 mmol) se combinó con THF (500 ml) y NMM (25 ml, 230 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C (temperatura de la camisa ajustada a -5 °C) y se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (21,0 ml, 162 mmol) mediante un embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió gota a gota borohidruro sódico (12,2 g, 323 mmol) disuelto en agua (40 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos (conversión >98 %). La reacción se

interrumpió con HCl acuoso 1 M (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayoría del disolvente se retiró por destilación, dejando una suspensión de color blanco. La suspensión se agitó durante 60 minutos y después se filtró (pequeñas partículas, filtración lenta) para producir el Compuesto 6 en forma de un sólido de color blanco (23 g, pureza >98 %).

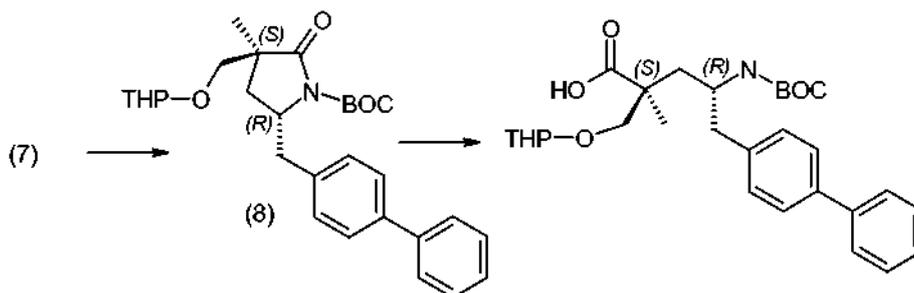
5



El Compuesto 6 (300 g, 1,0 mol) y DCM (3,8 l) se combinaron y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron dihidropirano (185 ml, 2,0 mol) y ácido p-toluenosulfónico (52,5 g, 305 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10:90, NaHCO₃:agua, 3 l) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, seguido de retirada del disolvente a aproximadamente 500 ml. En el producto de reacción en bruto se añadió éter diisopropílico (2 l) y cristales de siembra. La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La filtración y el secado produjeron el Compuesto 7 cristalino (320 g, pureza >98 %).

10

15



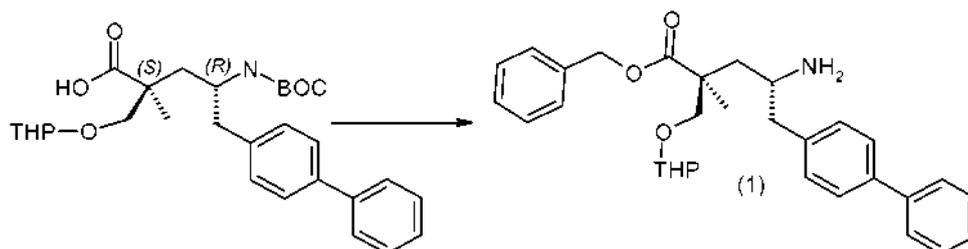
El Compuesto 7 (320,0 g, 843,2 mmol) se disolvió en THF (2,5 l) para producir una solución transparente, que se purgó con nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota NaHMDS 1,0 M en THF (920 ml, 920 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se añadió gota a gota dicarbonato de di-*t*-butilo (202 g, 926 mmol) disuelto en THF (500 ml) durante 1 hora, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (conversión >99 % en el Compuesto 8). La mezcla se enfrió a <5 °C, seguido de la adición de LiOH acuoso 1,0 M (2,5 l, 2,5 mol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una noche a 27 °C (~4 % de material de partida restante). La mezcla se calentó a 35 °C durante 4 horas (conversión >98 %), después se enfrió a 15 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (3 l) y NH₄Cl acuoso saturado (0,37:0,63, NH₄Cl:agua, 3 l). Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 l) y NaCl acuoso saturado (3 l). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ (1 kg), seguido de retirada del disolvente para producir el compuesto del título en bruto (463 g) en forma de un sólido pegajoso vítreo.

20

25

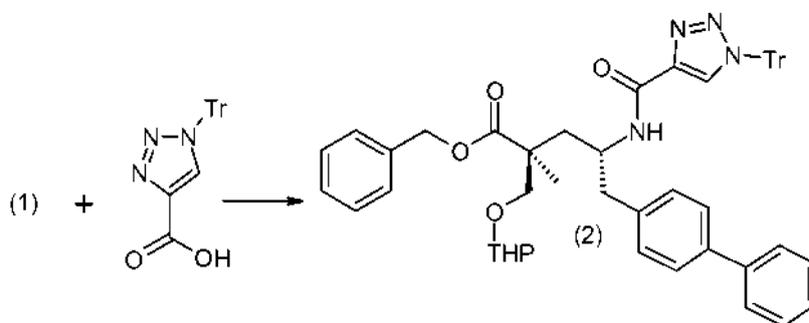
30

Preparación 3: Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1-tritil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

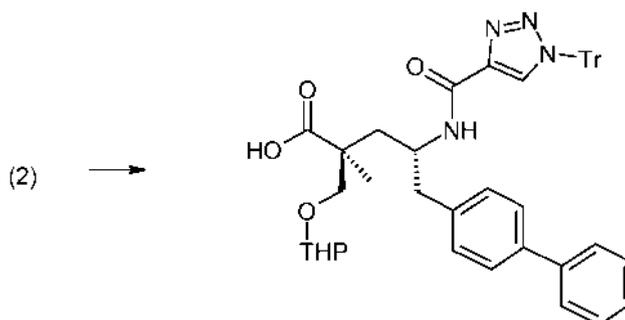


35

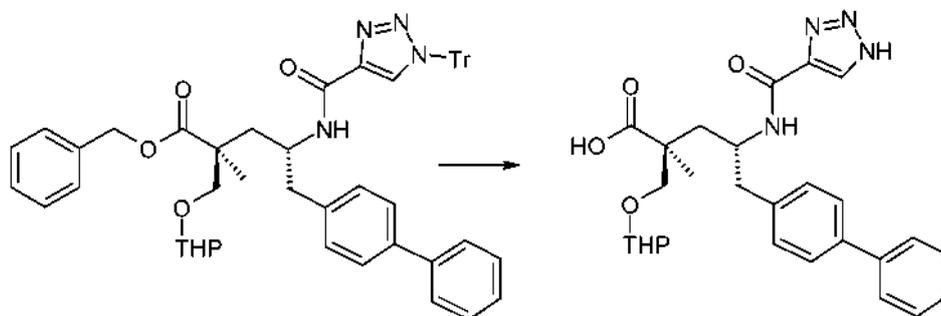
Se combinó ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-2-(tetrahidropirano-2-iloximetil)pentanoico (10,0 g, 20,1 mmol) con DMF (50 ml, 600 mmol), y se agitó. Se añadió K₂CO₃ (3,3 g, 24 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de bencilo (3,0 ml, 25 mmol) y la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente, y después durante una noche. Se añadieron HCl 1,0 M en agua (250 ml, 250 mmol) y EtOAc (300 ml, 3,0 mol). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, seguido de retirada del disolvente. Se añadieron DCM (50 ml) y HCl 3,0 M en CPME (100 ml, 300 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El volumen se redujo a la mitad mediante evaporación rotatoria, produciendo una suspensión de flujo libre, que se filtró. El matraz y la torta de filtro se lavaron con CPME (20 ml) y se secaron. El residuo se disolvió en DCM (50 ml, 800 mmol) y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C a 10 °C. Se añadieron dihidropirano (3,7 ml, 40,2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (692 mg, 4,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se agitó durante una noche a una temperatura fría. El volumen se redujo a ~20 ml mediante evaporación rotatoria. Se añadió MTBE (~30mL) seguido de cristales de siembra, produciendo una suspensión fina después de 15 minutos de agitación. El volumen se redujo a la mitad y se añadió más cantidad de MTBE (20 ml), mientras se agitaba a temperatura ambiente para producir una suspensión espesa. Se añadió más cantidad de MTBE (a un volumen de 100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La filtración y el secado produjeron el Compuesto 1 (8,9 g) en forma de una sal de HCl.



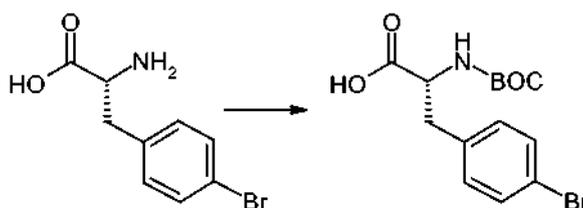
Se disolvió ácido 1-tritil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (9,2 g, 26 mmol) en THF (200 ml, 2,0 mol). Se añadió DIPEA (9,0 ml, 52 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones HCTU (11 g, 26 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El Compuesto 1 (sal de HCl; 9,0 g, 17 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente. La reacción se supervisó y se inactivó con agua (200 ml) después de 90 minutos. Se añadió EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró. El residuo (15 g) se disolvió en DCM (100 ml), los sólidos se retiraron por filtración y la solución transparente se purificó (columna de SiG 300 g; elución con EtOAc al 10-30 % en hexanos) para producir el Compuesto 2 (7,5 g).



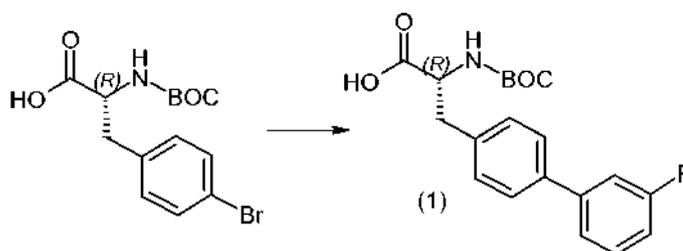
El Compuesto 2 (0,20 g, 0,24 mmol) se combinó con EtOAc (3 ml, 30 mmol). Se añadió NaHCO₃ (50 mg, 0,6 mmol) y la solución transparente resultante se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %/C (0,05:0,45, Paladio:negro de carbono, 50 mg, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se purgó con hidrógeno y después se hidrogenó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título.

Preparación 4: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

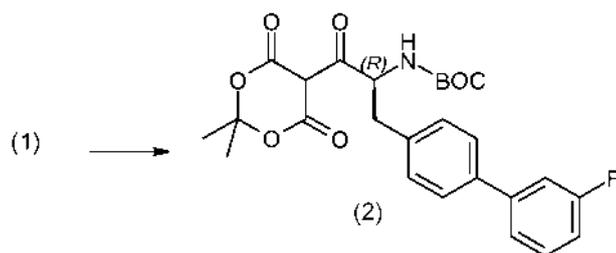
5 Se combinó éster bencílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (7,5 g, 9,1 mmol) con EtOAc (80 ml, 800 mmol). La solución transparente resultante se purgó con nitrógeno y se añadió Pd al 10 %/C (0,05:0,45, Paladio:negro de carbono, 1,0 g, 0,94 mmol).
 10 La mezcla resultante se purgó con hidrógeno y después se hidrogenó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con nitrógeno, los sólidos se retiraron por filtración, y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título (7 g).

Preparación 5: Ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-t-butoxicarbonilaminopropionico

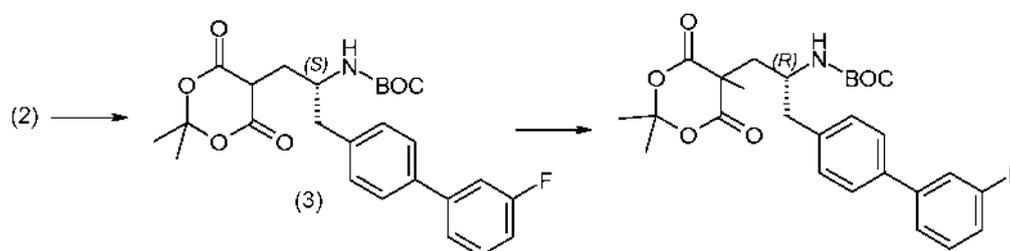
15 A una solución de ácido (R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propionico (50 g, 0,2 mol) en MeCN (700 ml) se añadió a una solución de NaOH (16,4 g, 0,4 mol) en agua (700 ml) a -5 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de (BOC)₂O (44,7 g, 0,2 mol) en MeCN (100 ml). La mezcla se calentó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

Preparación 6: t-Butil éster del ácido [(R)-1-(3'-Fluorobifenil-4-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico

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



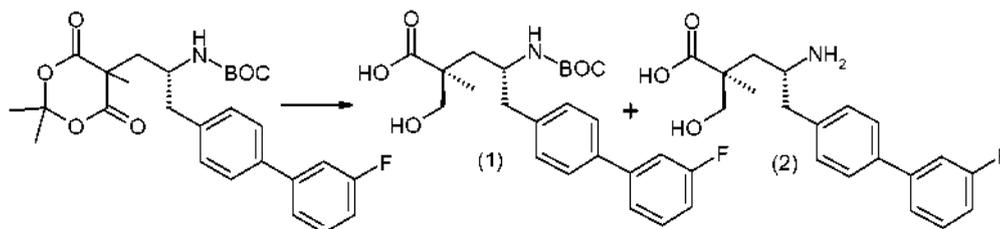
A una solución del Compuesto 1 (45 g, 125 mmol), ácido de Meldrum (23,5 g, 163 mmol), y DMAP (26,0 g, 213 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se le añadió una solución de DCC (33,3 g, 163 mmol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante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



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

A una solución del Compuesto 3 (28 g, 60 mmol) en DMF anhidra (250 ml) se le añadió K₂CO₃ (9,9 g, 72 mmol) y yoduro de metilo (25,6 g, 180 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (3 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (11,7 g). CL-EM: [M+Na] = 508, [2M+Na] = 993. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 8,752-7,49 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,21-6,18 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

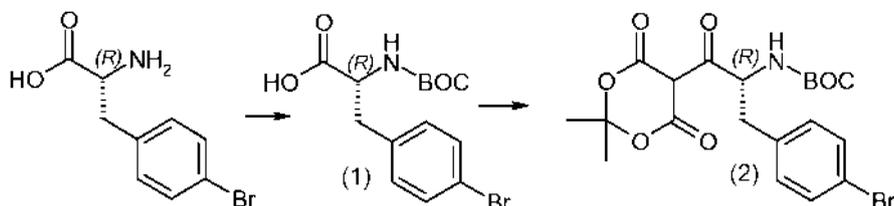
Preparación 7: Ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (Compuesto 1) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (Compuesto 2)



Se purgó agua destilada (181 ml) 1 hora en una atmósfera de nitrógeno, después se canuló en un recipiente que contenía 0,1 M de diyoduro de samario en THF (800 ml). Mientras se mantenía una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución desgasificada de un modo similar de *t*-butil éster del ácido [(*R*)-1-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico (4,9 g, 10,0 mmol, 1,0 eq.) y se añadió mediante una cánula THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, después se expuso al aire. El disolvente se evaporó, y se añadieron EtOAc (200 ml), NaCl acuoso saturado (50 ml) y ácido cítrico al 10 % (20 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se extrajeron ambas capas. La capa orgánica se secó sobre Na₂S₂O₄ y se concentró al

vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (columna Gold de 330 g, 1:1 de éter:EtOAc con AcOH al 0,5 %) para producir el Compuesto 1 del título (1,5 g). Una porción del Compuesto 1 se disolvió en HCl 4 M en dioxano (6 ml) y MeCN (10 ml). El disolvente se evaporó al vacío para producir el Compuesto 2 del título.

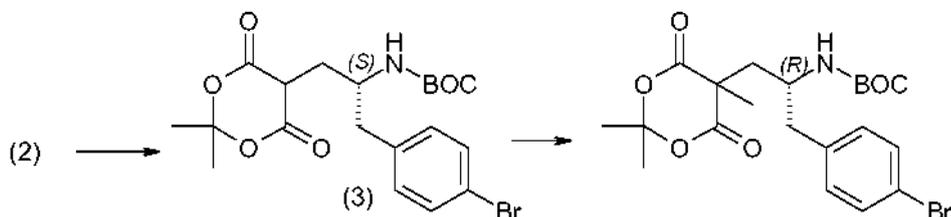
5 Preparación 8: *t*-Butil éster del ácido [(*R*)-1-(4-bromobencil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico



10 A una mezcla de ácido (*R*)-2-amino-3-(4-bromofenil)propiónico (100 g, 410 μ mol) en MeCN (600 ml) se le añadió gota a gota una solución de NaOH (32,8 g, 820 μ mol) en agua (800 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de (BOC)₂O (93,8 g, 430 μ mol) en MeCN (200 ml), y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El MeCN se evaporó y el residuo se diluyó con DCM (1 l) y se acidificó con HCl 2 M a pH = 2 a -5 °C. El material acuoso se extrajo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para producir el Compuesto 1 en bruto (141 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: 366 [M+Na]⁺.

15 El Compuesto 1 (20 g, 58,1 mmol) se combinó con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (9,2 g, 63,9 mmol), DMAP (10,7 g, 87,2 mmol), y DCM anhidro (400 ml), y se enfrió a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de DCC (13,2 g, 63,9 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfrió a -20 °C durante 1 hora y después los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con una solución al 5 % de KHSO₄ (4 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para producir el Compuesto 2 en bruto (27,5 g) en forma de un sólido de color gris. CL-EM: 492 [M+Na]⁺.

25

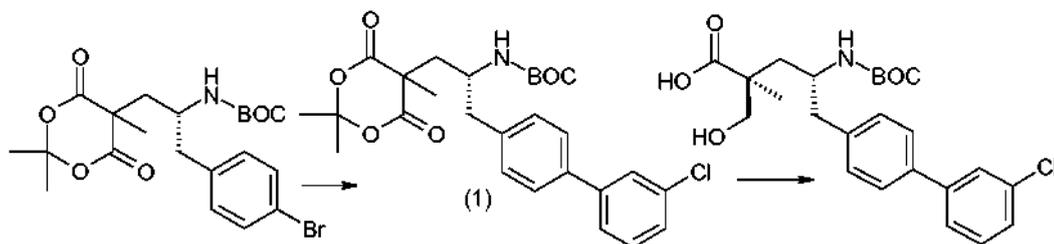


30 A una solución del Compuesto 2 (27,5 g, 58,1 mmol) en DCM anhidro (400 ml) se le añadió AcOH (38,4 g, 639,1 mmol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 30 minutos. Se añadió en porciones NaBH₄ (5,5 g, 145,2 mmol) durante 30 minutos, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml) para interrumpir la reacción. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para producir el Compuesto 3 en bruto (22,6 g). CL-EM: 478 [M+Na]⁺.

35 A una solución del Compuesto 3 (22,6 g, 49,6 mmol) y K₂CO₃ (8,3 g, 59,5 mmol) en DMF anhidra (160 ml) se le añadió gota a gota yoduro de metilo (14 g, 99,2 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para producir el producto en bruto, que se trituró con éter etílico (100 ml), después se filtró para producir el compuesto del título (14,5 g) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 492 [M+Na]⁺.

40

Preparación 9: Ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico

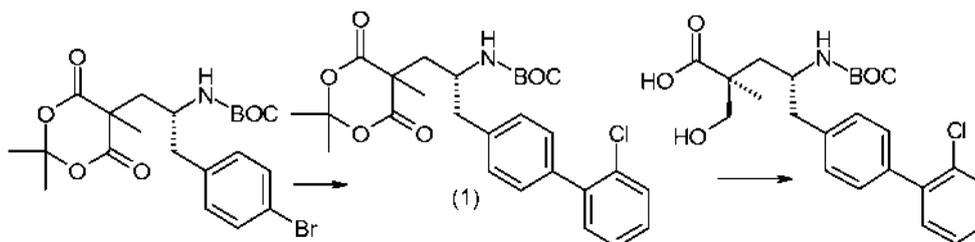


45

Una mezcla de *t*-butil éster del ácido [(*R*)-1-(4-bromobencil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico (8 g, 17 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (3 g, 18,7 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (400 mg, 550 μmol) y fluoruro potásico (2 g, 34 mmol) en agua (80 ml) y dioxano (80 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se concentró, se dispersó en agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1) para producir el Compuesto 1 (7 g) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 524 [M+Na]⁺.

Se enjuagó polvo de samario (50 g, 330 μmol) con argón (20 minutos). Se añadió THF anhidro (1,5 l) y la suspensión resultante se burbujeó con argón (15 minutos). Se añadió yodo (70 g, 270 mmol) y la mezcla se enjuagó de nuevo con argón (10 minutos). La mezcla se cubrió con una hoja de aluminio y se calentó a 65 °C durante una noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una solución del Compuesto 1 (7 g, 13,9 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se cerró herméticamente y se enjuagó con argón (10 minutos), se enfrió a -70 °C, se enjuagó con argón (10 minutos), se enfrió a -70 °C, y se enjuagó con argón (30 minutos). Después, la solución de polvo de samario (1,5 l) se añadió a la solución fría mediante una cánula, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con una solución de ácido tartárico (10 %, 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = de 0 a 30 %, añadido con AcOH al 0,05 %) para producir el compuesto del título (3 g) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 470 [M+Na]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,28-7,56 (m, 8H), 3,94 (s, 1H), 3,56-3,66 (m, 2H), 2,69-2,82 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,17-1,31 (m, 12H).

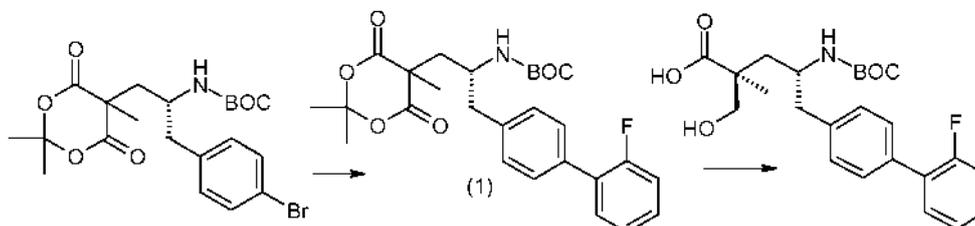
Preparación 10: Ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(2'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico



Una mezcla de *t*-butil éster del ácido [(*R*)-1-(4-bromobencil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico (4,8 g, 30,6 mmol), ácido 2-clorofenilborónico, Pd(dppf)₂Cl₂ (1,0 g, 1,3 mmol) y fluoruro potásico (2,9 g, 51 mmol) en agua (50 ml) y dioxano (250 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=3:1) para producir el Compuesto 1 (10 g) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 402 [M-Boc]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 9,9, 5,7 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,87 (dd, *J* = 13,8, 5,7 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 13,7, 6,6 Hz, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,65 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 11,7 Hz, 9H).

Se enjuagó polvo de samario (50 g, 330 μmol) con argón (20 minutos). Se añadió THF anhidro (1,5 l) y la suspensión resultante se burbujeó con argón (15 minutos). Se añadió yodo (70 g, 270 mmol) y la mezcla se enjuagó de nuevo con argón (10 minutos). La mezcla se cubrió con una hoja de aluminio y se calentó a 65 °C durante una noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una solución del Compuesto 1 (7 g, 13,9 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se cerró herméticamente y se enjuagó con argón (10 minutos), se enfrió a -70 °C, se enjuagó con argón (10 minutos), se enfrió a -70 °C, y se enjuagó con argón (30 minutos). Después, la solución de polvo de samario (1,5 l) se añadió a la solución fría mediante una cánula, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con una solución de ácido tartárico (10 %, 150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = de 0 a 30 %, añadido con AcOH al 0,05 %) para producir el compuesto del título (2,8 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: 348 [M-Boc]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 7H), 3,97 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,33 (m, 7H), 1,22 (m, 5H).

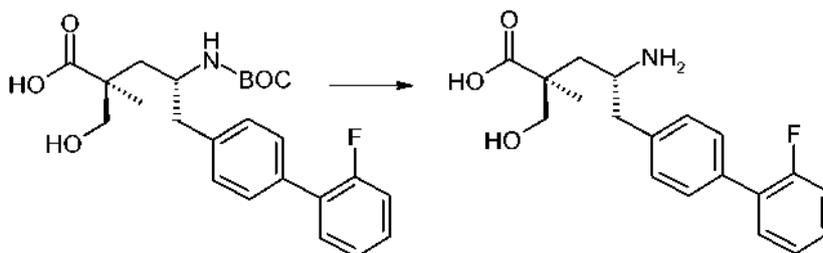
Preparación 11: Ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico



Una mezcla de *t*-butil éster del ácido [(*R*)-1-(4-bromobencil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico (12 g, 25,6 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (4,3 g, 30,7 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (950 mg, 1,3 mmol) y fluoruro potásico (3,0 g, 51,2 mmol) en agua (50 ml) y dioxano (100 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para producir el Compuesto 1 (10 g). CL-EM: 386,1 [M-Boc]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (m, 3H), 7,21 (m, 6H), 4,15 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,70 (dd, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,63 (s, 3H), 1,27 (m, 9H).

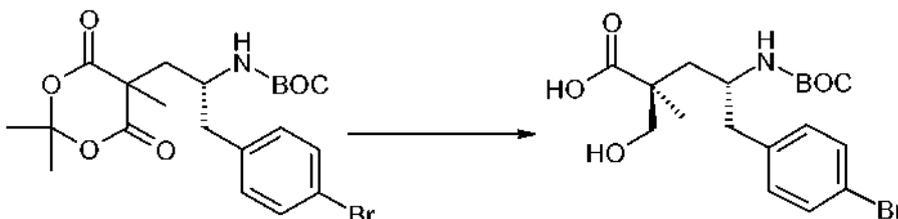
Se enjuagó polvo de samario (50 g, 330 μmol) con argón (20 minutos). Se añadió THF anhidro (1,5 l) y la suspensión resultante se burbujeó con argón (15 minutos). Se añadió yodo (70 g, 270 mmol) y la mezcla se enjuagó de nuevo con argón (10 minutos). La mezcla se cubrió con una hoja de aluminio y se calentó a 65 °C durante una noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una solución del Compuesto 1 (7 g, 14,4 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se cerró herméticamente y se enjuagó con argón (10 minutos), se enfrió a -70 °C, se enjuagó con argón (10 minutos), se enfrió a -70 °C, y se enjuagó con argón (30 minutos). Después, la solución de polvo de samario (1,5 l) se añadió a la solución fría mediante una jeringa, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con una solución de ácido tartárico (10 %, 150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = de 0 a 30 %, añadido con AcOH al 0,05 %) para producir el compuesto del título (2,6 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: 332,0 [M-Boc]⁺. RMN ¹H(CD₃OD, 300 Hz): δ 7,29 (m, 8H), 3,96 (s, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,31 (m, 7H), 1,23 (m, 5H).

Preparación 12: Ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico



Se combinó ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (114 mg, 265 μmol) con DIPEA (3 eq.) en DMF (0,2 ml) para producir el compuesto del título.

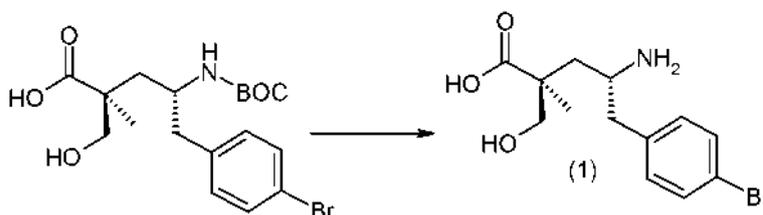
Preparación 13: Ácido (2*S*,4*R*)-5-(4-bromofenil)-4-*t*-butoxicarbonilamino]-2-(hidroximetil)-2-metilpentanoico



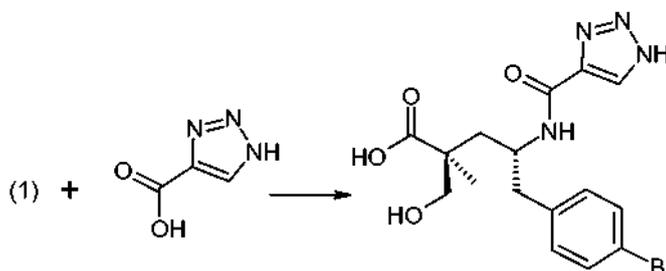
Se añadió polvo de samario (32 g, 210 mmol) en un matraz secado al horno, y el matraz se cerró herméticamente y se purgó con argón durante 20 minutos. Se añadió THF anhidro (800 ml) y la suspensión resultante se burbujeó con argón durante 15 minutos. Se añadió yodo (44,8 g, 176 mmol) y el matraz se enjuagó de nuevo con argón durante 10 minutos. El matraz se cubrió y se calentó a 65 °C durante una noche, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución de SmI₂ resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Una solución de *t*-butil éster del ácido [(*R*)-1-(4-bromobencil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)etil]carbámico (4 g, 8,5 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se cerró herméticamente y se enjuagó con argón durante 10 min, después se enfrió a -70 °C y se enjuagó con argón durante 10 minutos más, después se enfrió de nuevo a -70 °C y se enjuagó con argón durante 30 minutos más. Después, la solución de SmI₂ (800 ml) se añadió y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con una solución de ácido tartárico (10 %, 150 ml), se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = de 0 a 30 %, añadido con ácido acético al 0,05 %) para producir el compuesto del título (1,7 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: [M-Boc]⁺: 316. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,36 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,15-1,37 (m, 12H).

Preparación 14: Ácido (2S,4R)-5-(4-Bromofenil)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



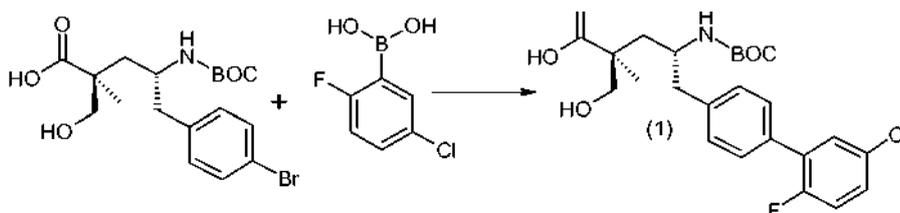
5 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-4-*t*-Butoxicarbonilamino)-2-(hidroximetil)-2-metilpentanoico (1,0 g, 2,4 mmol) con MeCN (20 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1,8 ml, 7,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida.



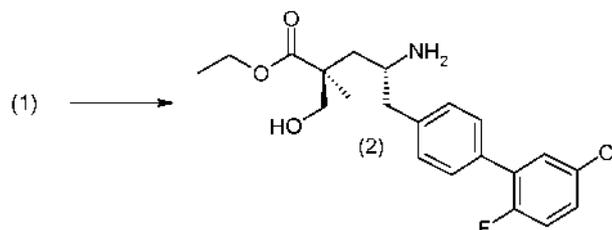
10 Se combinaron ácido 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (272 mg, 2,4 mmol) y HATU (959 mg, 2,5 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron DIPEA (1,3 ml, 7,2 mmol) y el Compuesto 1 en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 20-100 % en agua) para producir el compuesto del título (287 mg).

Preparación 15: Éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (Compuesto 2) y éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico

20 (Compuesto 3)

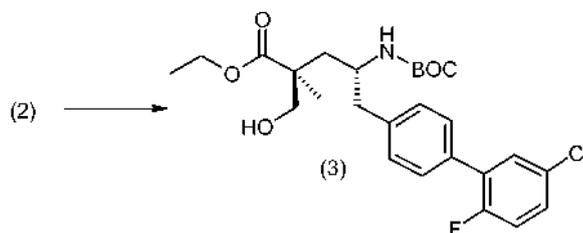


25 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)-2-metilpentanoico (1,3 mg, 3,1 mmol) con ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (708 mg, 4,1 mmol), carbonato sódico (993 mg, 9,4 mmol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (541 mg, 468 μ mol) y se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó con HCl 1 N/agua a pH ~4, después se extrajo con EtOAc. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el Compuesto 1.



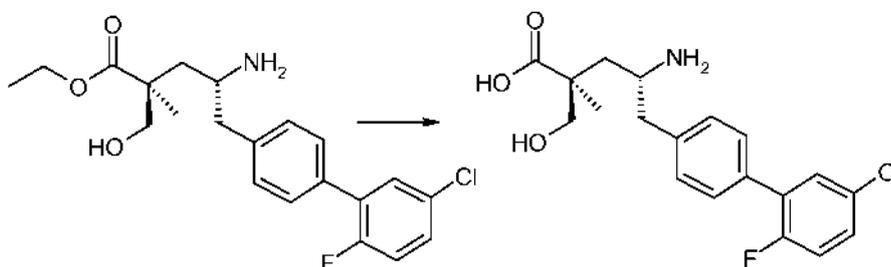
35 El Compuesto 1 (1,0 g, 2,1 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml) y HCl 4 N en dioxano (4 ml) y se agitó durante 3 horas a 60 °C. El disolvente se evaporó para producir el Compuesto 2 en bruto, que se llevó directamente a la siguiente

etapa.



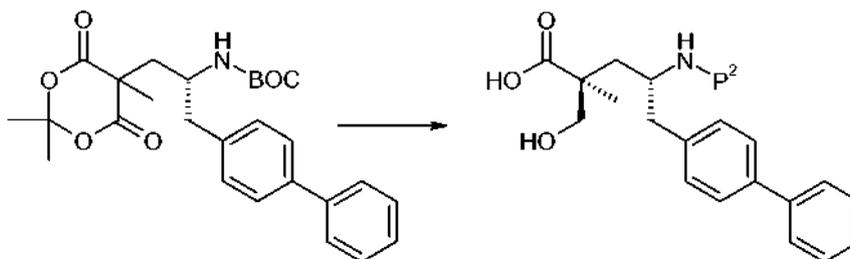
5 El Compuesto 2 (800 mg, 2,0 mmol) se disolvió en DCM y $(\text{BOC})_2\text{O}$ (472 ml, 2,0 mmol), seguido de la adición de Et_3N (566 μl , 4,1 mmol) y DMAP (1 copo). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró y el producto en bruto se trituró con DCM y se filtró para producir el Compuesto 3 (800 g), que se usó sin purificación adicional.

10 Preparación 16: Ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico

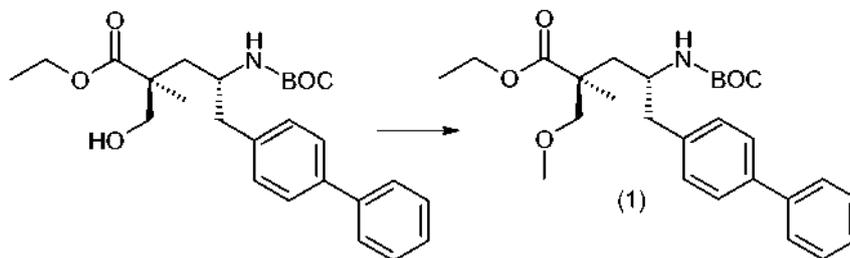


15 El compuesto del título se preparó mediante desprotección de éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico.

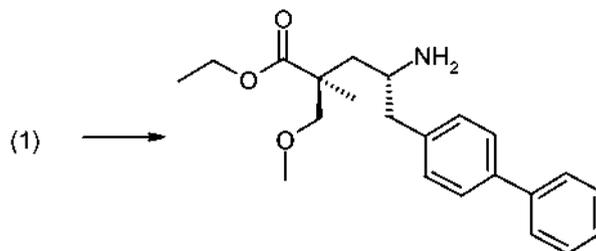
Preparación 17: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metilpentanoico ($\text{P}^2 = \text{BOC}$) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (P^2 retirado)



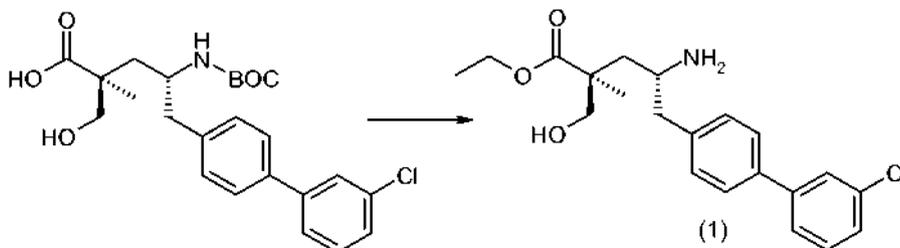
20 Se purgó agua destilada (140 ml) durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno, después se canuló en un recipiente que contenía 0,1 M de diioduro de samario en THF (800 ml), teniendo precaución de no dejar entrar nada de aire en contacto con la solución. Mientras se mantenía una atmósfera de nitrógeno, una solución desgasificada de *t*-butil éster del ácido [(*R*)-2-bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxinan-5-ilmetil)etil]carbámico (3,7 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.) y THF (100 ml) se añadió mediante una cánula. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, después se expuso al aire. Se añadieron NaCl acuoso saturado (12 ml), ácido cítrico al 10 % (6 ml), y EtOAc (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se extrajeron ambas capas. La capa orgánica se secó sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (columna Gold de 330 g, gradiente de EtOAc al 50 % con AcOH al 0,5 %/éter) para producir el ácido protegido con BOC ($\text{P}^2 = \text{BOC}$) (1,4 g). El ácido protegido con BOC se disolvió en MeCN (10 ml), seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (10 ml). El disolvente se evaporó y el producto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x) para producir el ácido. (P^2 retirado) (1,0 g).

Preparación 18: Éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metoximetil-2-metilpentanoico

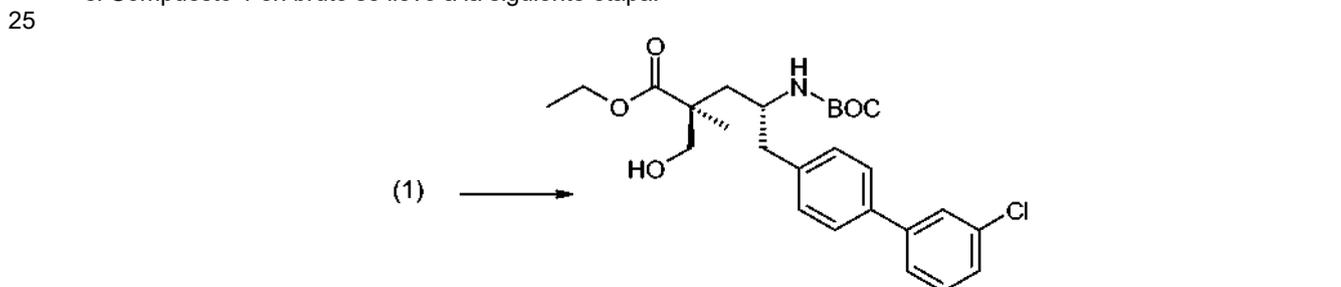
- 5 Se combinaron éster etílico del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-2-metilpentanoico (100 mg, 226 μ mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilammonio (15 mg, 45 μ mol) con DCM (1 ml) y NaOH (159 μ l, 1,6 mmol). Se añadió sulfato de dimetilo (114 mg, 906 μ mol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente durante una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 30-100 % agua) para producir el
- 10 Compuesto 1 (30 mg).



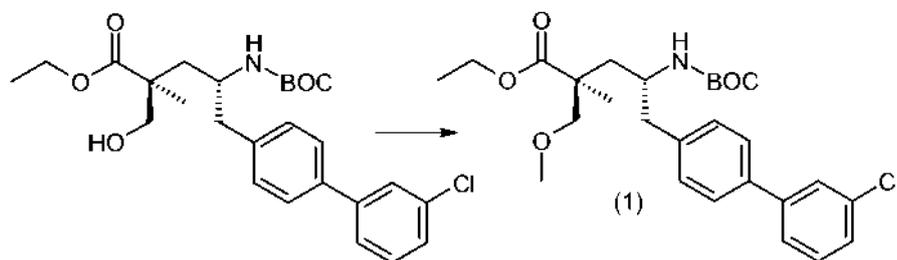
- 15 El Compuesto 1 (30 mg, 66 μ mol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (23 mg).

Preparación 19: Éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico

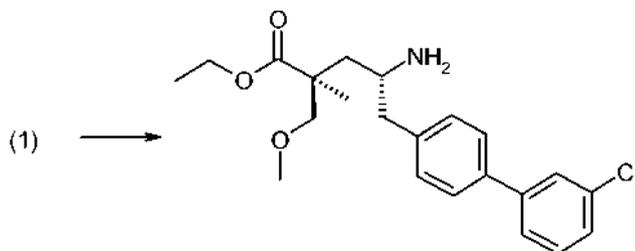
- 20 Se disolvió ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico (860 mg, 1,9 mmol) en EtOH (4 ml) y HCl 4 N en dioxano (4 ml) y se agitó durante 3 horas a 60 °C. El disolvente se evaporó y el Compuesto 1 en bruto se llevó a la siguiente etapa.



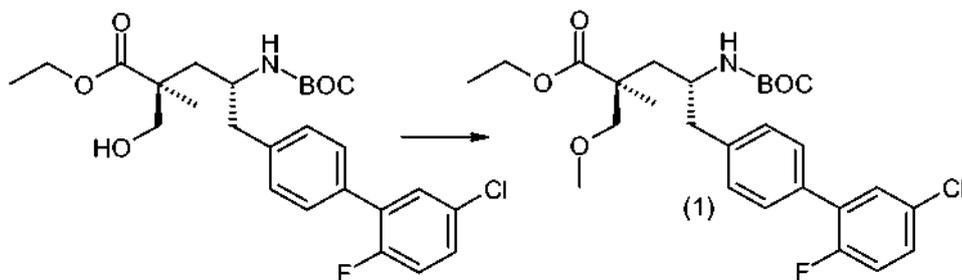
- 30 El Compuesto 1 (722 mg, 1,9 mmol) se disolvió en DCM y (BOC)₂O (446 μ l, 1,9 mol). Se añadieron Et₃N (535 μ l, 3,8 mmol) y DMAP (1 copo) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó (cromatografía de fase normal con EtOAc al 0-60 %/hexanos) para producir el compuesto del título (800 mg).

Preparación 20: Éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metilpentanoico

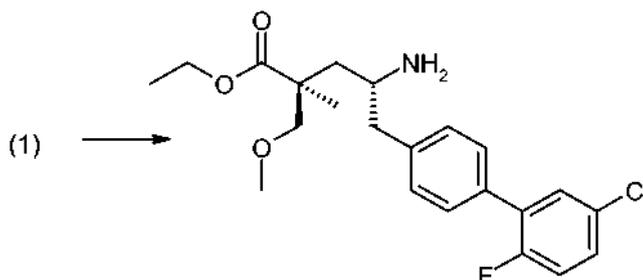
- 5 Se combinaron éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (100 mg, 226 μ mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (15 mg, 45 μ mol) con DCM (1 ml) y NaOH (159 μ l, 1,6 mmol). Se añadió sulfato de dimetilo (114 mg, 906 μ mol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente durante una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 30-100 % agua) para producir el Compuesto 1 (32 mg).



- 15 El Compuesto 1 (32 mg, 66 μ mol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (26 mg).

Preparación 21: Éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metilpentanoico

- 20 Se combinaron éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (415 mg, 840 μ mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μ mol) con DCM (1 ml) y NaOH (588 μ l, 5,9 mmol). Se añadió sulfato de dimetilo (424 mg, 3,4 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua, se purificó (cromatografía de fase normal; 0-60 de EtOAc:hexanos), y se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1 (220 mg).

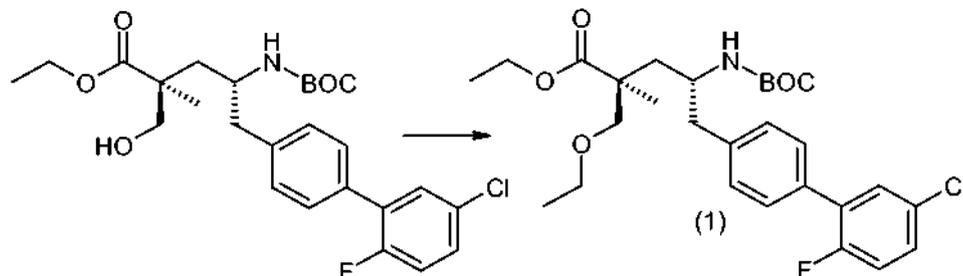


30

El Compuesto 1 (88 mg, 173 μ mol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (34 mg).

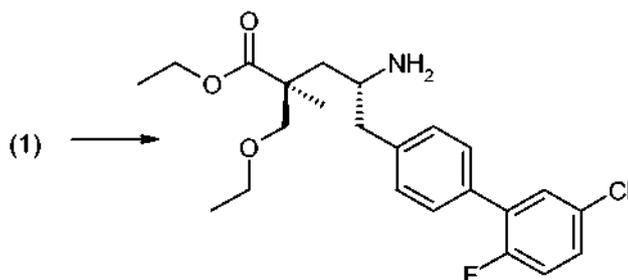
Preparación 22: Éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metilpentanoico

5



Se combinaron éster etílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico (415 mg, 840 μ mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μ mol) con DCM (1 ml) y NaOH (588 μ l, 5,9 mmol). Se añadió sulfato de dietilo (518 mg, 3,4 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua, se purificó (cromatografía de fase normal; 0-60 de EtOAc:hexanos), y se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1 (110 mg).

10



15

El Compuesto 1 (90 mg, 173 μ mol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (35,2 mg).

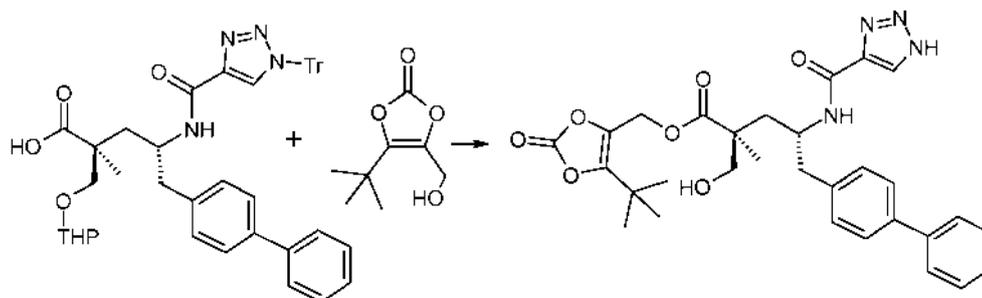
20 EJEMPLO 1

Se entiende que los compuestos del Ejemplo 1 pueden existir en una forma tautomérica, y que ambas formas están cubiertas por este ejemplo. Por ejemplo, En el Ejemplo 1A se representa 5-*t*-butil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]pentanoico, pero se entiende que este compuesto puede existir en una forma tautomérica, por ejemplo, como 5-*t*-butil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]pentanoico. Lo mismo es cierto para los compuestos en los Ejemplos 1B-1J.

25

1A: 5-*t*-Butil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]pentanoico

30

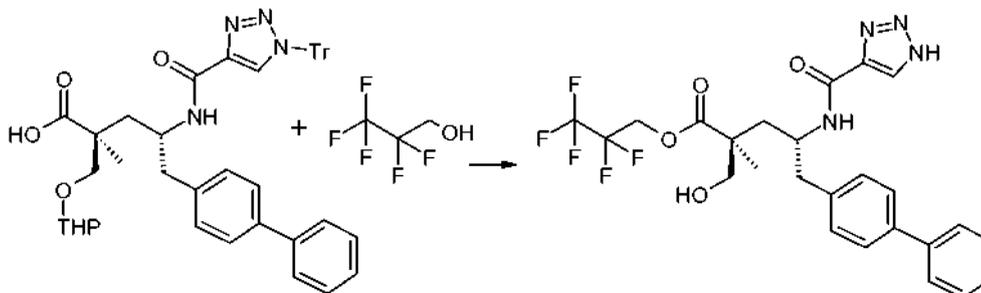


Se combinó ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1-*t*-tritol-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (57 mg, 77 μ mol) con HOBT (31 mg, 230 μ mol) y EDC (41 μ l, 230 μ mol) en DCM (5 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió DMF (0,7 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 4-*t*-butil-5-hidroximetil-1,3-dioxol-2-ona (40 mg, 230 μ mol) y 4-metilmorfolina (34 μ l, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc

35

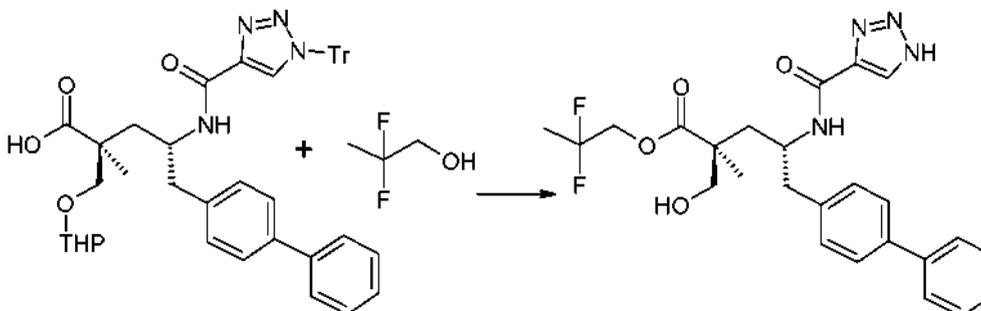
(20 ml), la capa orgánica se secó, y el disolvente se evaporó. La reacción se supervisó y después se interrumpió (HCl 1 N en agua con MeCN). Se añadió HCl 1,2 M en MeOH (10-20 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 2 horas, después se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,6 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{34}N_4O_7$, 563,24; encontrado 563.

5 1B: 2,2,3,3,3-Pentafluoropropil éster del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



10 Se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (57 mg, 77 μ mol) con HOBt (31 mg, 230 μ mol) y EDC (41 μ l, 230 μ mol) en DCM (5 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió DMF (0,7 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (23,2 μ l, 230 μ mol) y 4-metilmorfolina (34 μ l, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se secó, y el disolvente se evaporó. La reacción se supervisó y después se interrumpió (HCl 1 N en agua con MeCN). Se añadió HCl 1,2 M en MeOH (10-20 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 2 horas, después se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,2 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{25}F_5N_4O_4$, 541,18; encontrado 541.

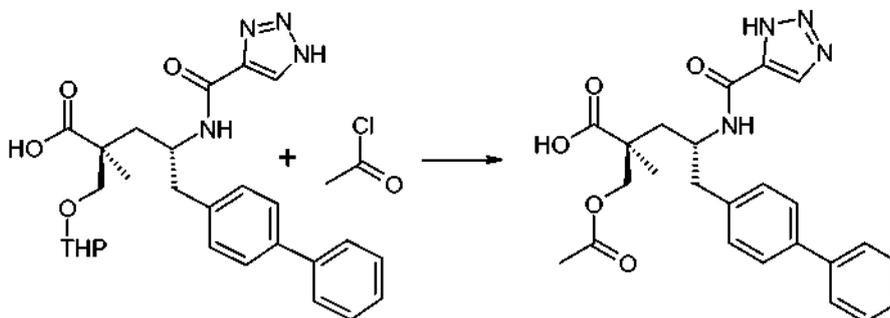
20 1C: 2,2-Difluoropropil éster del ácido (2S,4R)-5-Bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



25 Se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (57 mg, 77 μ mol) con HOBt (31 mg, 230 μ mol) y EDC (41 μ l, 230 μ mol) en DCM (5 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió DMF (0,7 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 2,2-difluoropropanol (22,3 mg, 230 μ mol) y 4-metilmorfolina (34 μ l, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se secó, y el disolvente se evaporó. La reacción se supervisó y después se interrumpió (HCl 1 N en agua con MeCN). Se añadió HCl 1,2 M en MeOH (10-20 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 2 horas, después se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,4 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{28}FN_4O_4$, 487,21; encontrado 487.

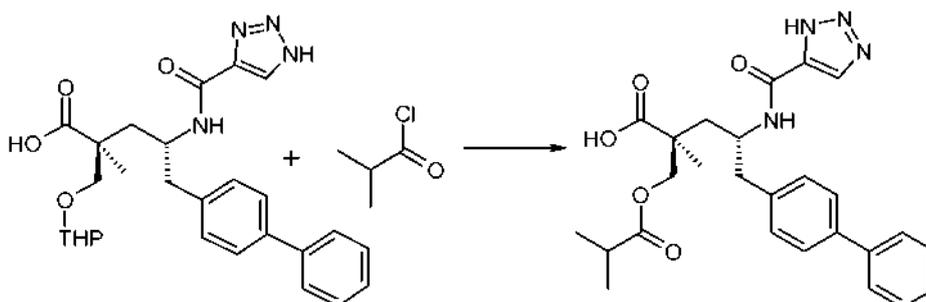
35

1D: Ácido (2S,4R)-2-acetoximetil-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



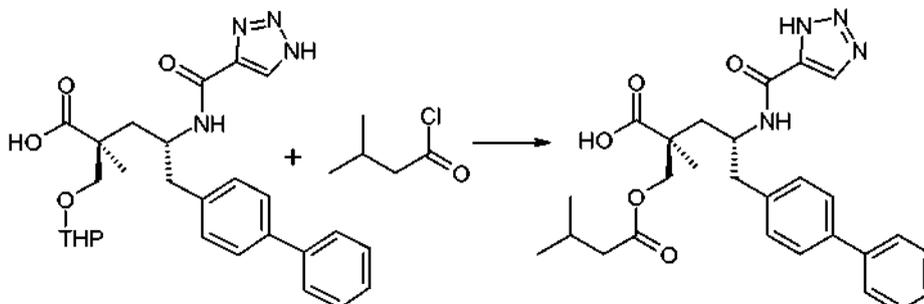
5 Se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (126 mg, 255 μ mol) con HCl 4 M en dioxano (191 μ l, 765 μ mol) en MeCN (0,7 ml, 10 μ mol). Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa. Se añadieron DCM (1 ml, 20 μ mol) y cloruro de acetilo (24 mg, 306 μ mol), seguido de DIPEA (133 μ l, 765 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (5 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{26}N_4O_5$, 451,19; encontrado 451.

1E: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-2-isobutiriloximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



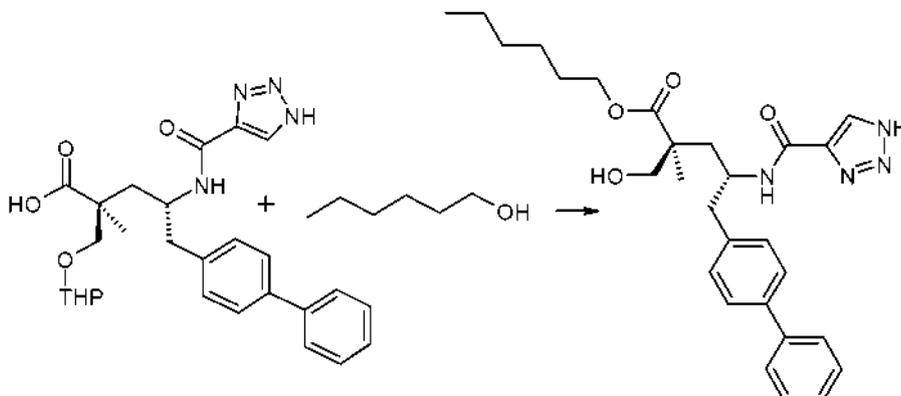
15 Se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (126 mg, 255 μ mol) con HCl 4 M en dioxano (191 μ l, 765 μ mol) en MeCN (0,7 ml, 10 mmol). Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa. Se añadieron DCM (1 ml, 20 mmol) y cloruro de isobutirilo (32,6 mg, 306 μ mol), seguido de DIPEA (133 μ l, 765 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (5 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479.

25 1F: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(3-metilbutiriloximetil)-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



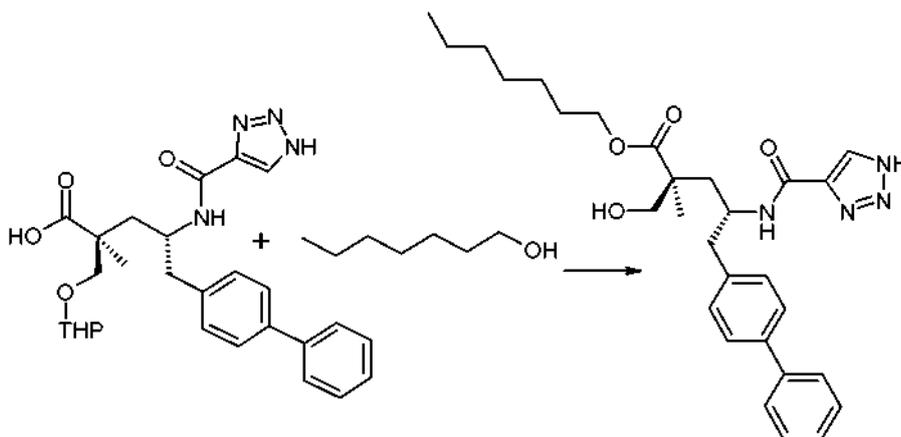
30 Se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (126 mg, 255 μ mol) con HCl 4 M en dioxano (191 μ l, 765 μ mol) en MeCN (0,7 ml, 10 mmol). Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa. Se añadieron DCM (1 ml, 20 mmol) y cloruro de isovalerilo (39,9 mg, 306 μ mol), seguido de DIPEA (133 μ l, 765 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (3 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493.

1G: Hexil éster del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



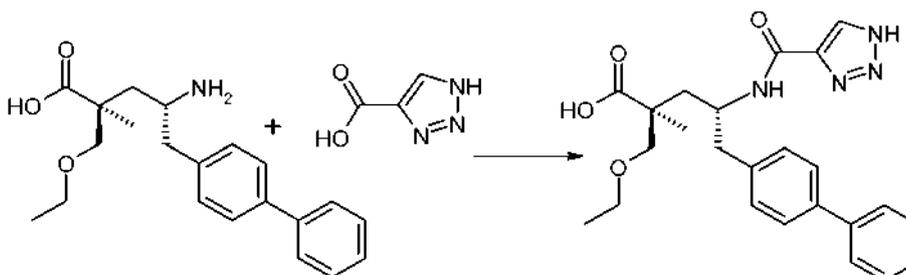
5 se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (100 mg, 0,2 mmol) con 1-hexanol (0,3 ml, 2 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,3 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (51 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{36}N_4O_4$, 493,27; encontrado 493.

10 1H: Heptil éster del ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



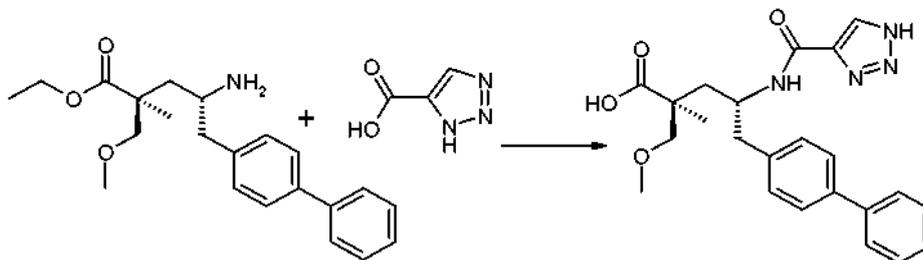
15 Se combinó ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4-[(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (100 mg, 0,2 mmol) con 1-heptanol (0,3 ml, 2 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,3 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (60 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{38}N_4O_4$, 507,29; encontrado 507.

20 1I: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-etoximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



25 Se hicieron reaccionar ácido 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-etoximetil-2-metilpentanoico como se describe en el presente documento para producir el compuesto del título (0,8 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_4$, 437,21; encontrado 437,2.

1J: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-metoximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



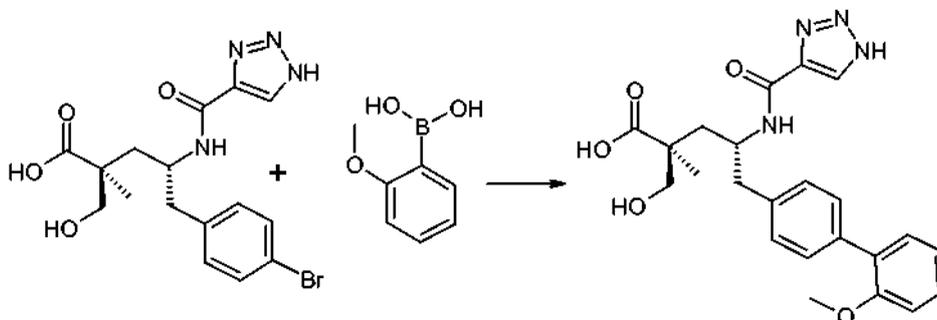
5 Se combinaron ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (3,5 mg, 31 μmol) y HATU (12 mg, 31 μmol) en DMF (0,5 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Una solución de éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metoximetil-2-metilpentanoico (11 mg, 31 μmol) y DIPEA (16 μl , 93 μmol) en DMF (0,5 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se concentró a presión reducida.

10 El residuo se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (124 ml, 124 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y los compuestos se purificaron por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$, 423,20; encontrado 423,2.

EJEMPLO 2

15 Se entiende que los compuestos del Ejemplo 2 pueden existir en una forma tautomérica, y que ambas formas están cubiertas por este ejemplo. Por ejemplo, En el Ejemplo 2A se representa ácido (2S,4R)-2-hidroximetil-5-(2'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico pero se entiende que este compuesto puede existir en una forma tautomérica, por ejemplo, como ácido (2S,4R)-2-hidroximetil-5-(2'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico. Lo mismo es cierto para los compuestos en los Ejemplos 2B-2S.

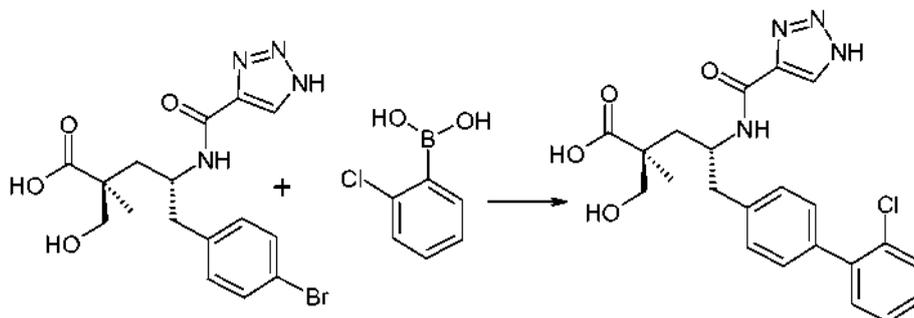
2A: Ácido (2S,4R)-2-hidroximetil-5-(2'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



25 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μmol) con ácido 2-metoxifenilborónico (28,1 mg, 185 μmol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μmol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μmol) y el aire se retiró al vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (12,5 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$, 439,19; encontrado 439,2.

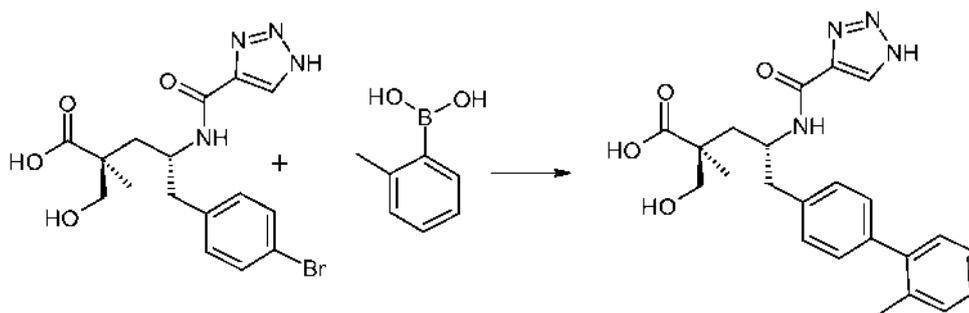
35

2B: Ácido (2S,4R)-5-(2'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



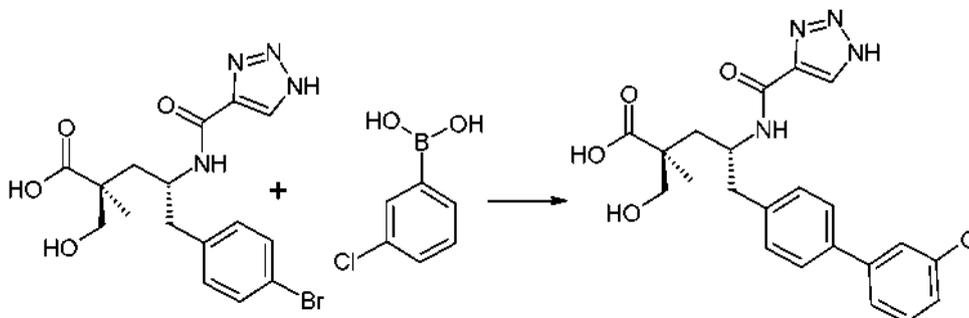
- 5 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μmol) con ácido 2-clorofenilborónico (28,9 mg, 185 μmol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μmol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μmol) y se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (18,2 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$, 443,14; encontrado 443,2.

2C: Ácido (2S,4R)-2-hidroxi-2-metil-5-(2'-metilbifenil-4-il)-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



- 15 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μmol) con ácido 2-metilfenilborónico (25,1 mg, 185 μmol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μmol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μmol) y se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (13,3 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$, 423,20; encontrado 423,2.

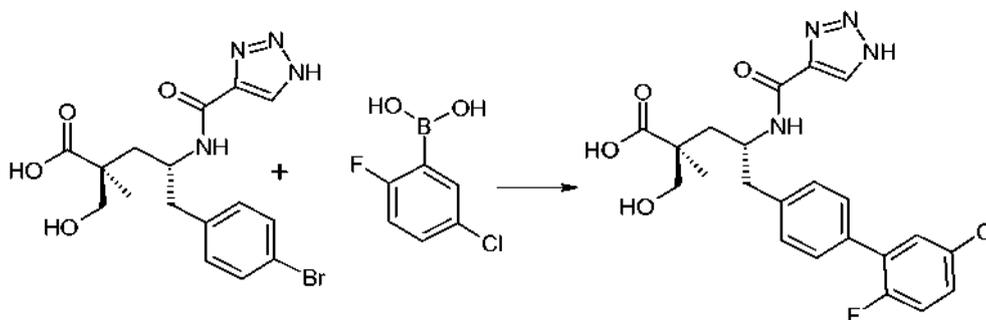
25 2D: Ácido (2S,4R)-5-(3'-Clorobifenil-2-hidroxi-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



- 30 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μmol) con ácido 3-clorofenilborónico (28,9 mg, 185 μmol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μmol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μmol) y se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para

producir el compuesto del título (8,1 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{23}ClN_4O_4$, 443,14; encontrado 443,2.

2E: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

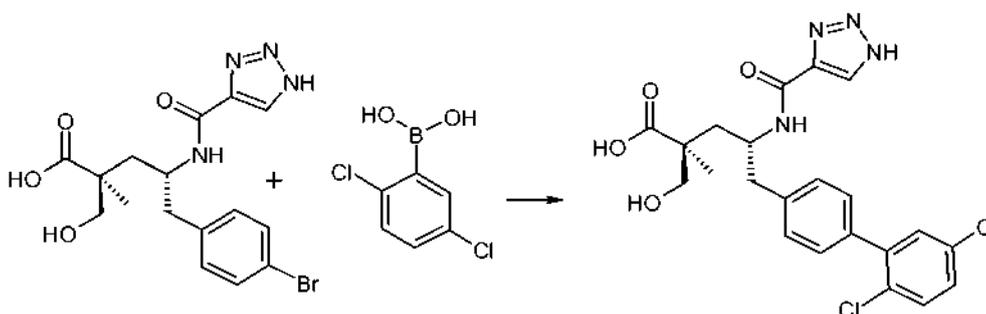


5

Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μ mol) con ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (32,2 mg, 185 μ mol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μ mol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μ mol) y se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (2 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{22}ClFN_4O_4$, 461,13; encontrado 461,2.

10

15 2F: Ácido (2S,4R)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

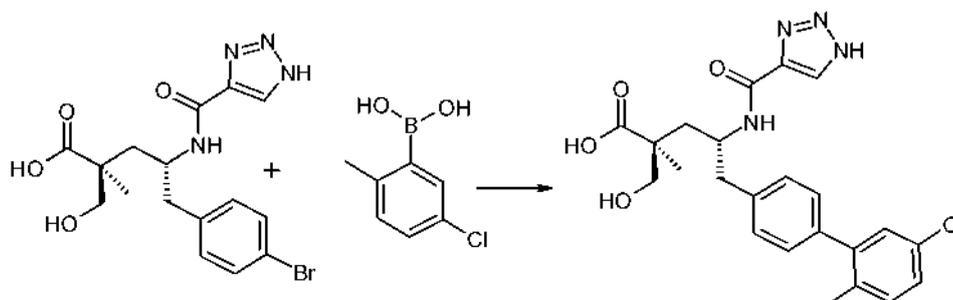


20

Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μ mol) con ácido 2,5-diclorofenilborónico (35,3 mg, 185 μ mol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μ mol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μ mol) y se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (4,6 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_4$, 477,10; encontrado 478,2.

25

2G: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



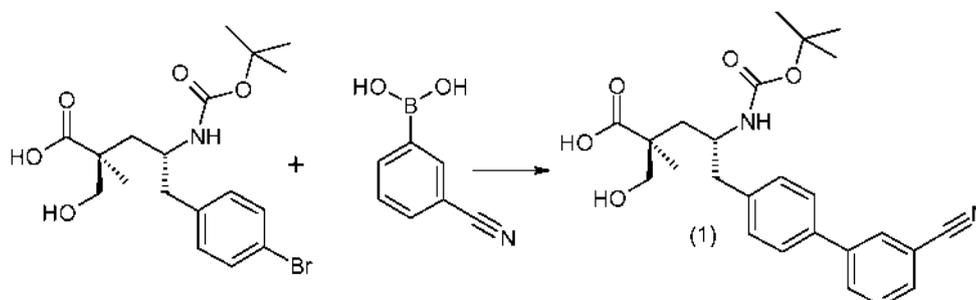
30

Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxiometil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μ mol) con ácido 5-cloro-2-metilfenilborónico (31,4 mg, 185 μ mol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μ mol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μ mol) y

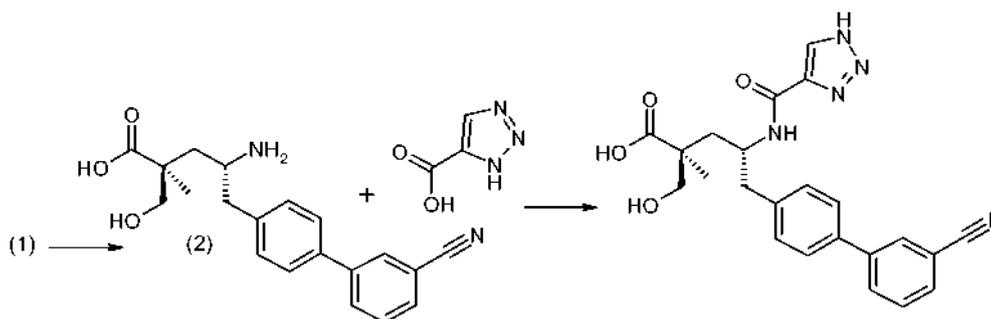
35

se retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (12,1 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{25}ClN_4O_4$, 457,16; encontrado 457,2.

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



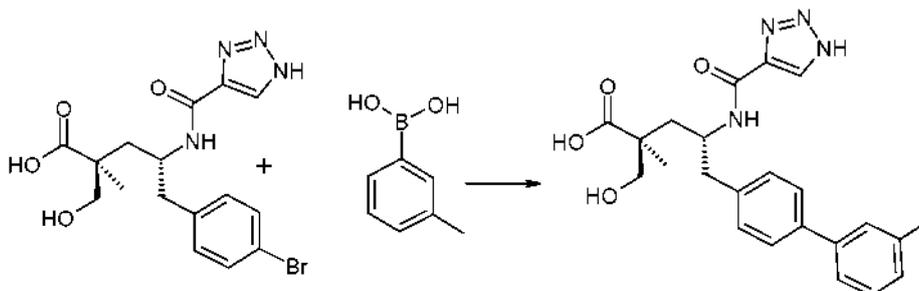
10 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-Bromofenil)-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (40 mg, 96 μ mol) con ácido 3-cianofenilborónico (14 mg, 96 μ mol), carbonato sódico (10,2 mg, 96 μ mol), agua (0,5 ml) y dioxano (2 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 9,6 μ mol), se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se filtró y el solvato se concentró. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el Compuesto 1 (30 mg).



20 El Compuesto 1 (30 mg, 68 μ mol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (103 μ l, 410 μ mol) y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2 (27 mg).

25 Se combinó ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (9,1 mg, 80 μ mol) con HATU (30 mg, 80 μ mol) en DMF (0,5 ml) y se agitó durante 5 minutos. El Compuesto 2 (27 mg, 80 μ mol) se añadió, seguido de DIPEA (42 μ l, 240 μ mol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por mediante fase inversa para producir el compuesto del título (3 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{23}N_5O_4$, 434,18; encontrado 434.

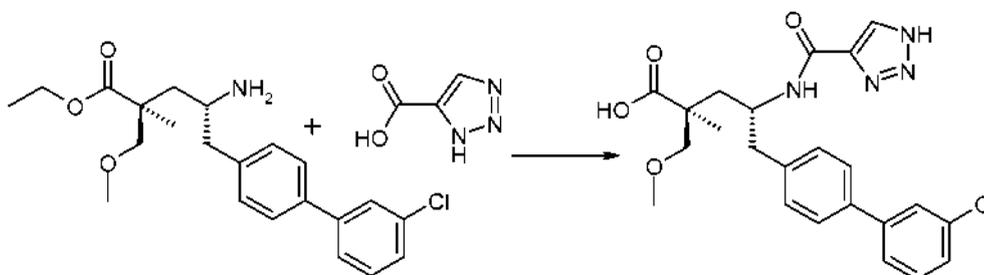
30 2I: Ácido (2S,4R)-2-hidroximetil-2-metil-5-(3'-metilbifenil-4-il)-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



35 Se combinó ácido (2S,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (38 mg, 92 μ mol) con ácido 3-metilfenilborónico (25,1 mg, 185 μ mol), carbonato sódico (29,4 mg, 277 μ mol), agua (0,2 ml) y dioxano (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se retiró aire mediante vacío, y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió rápidamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (21,4 mg, 18 μ mol) y se

retiró aire mediante vacío. La mezcla se calentó a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla se acidificó a pH ~3 y se filtró, y el solvente se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (10 mg).

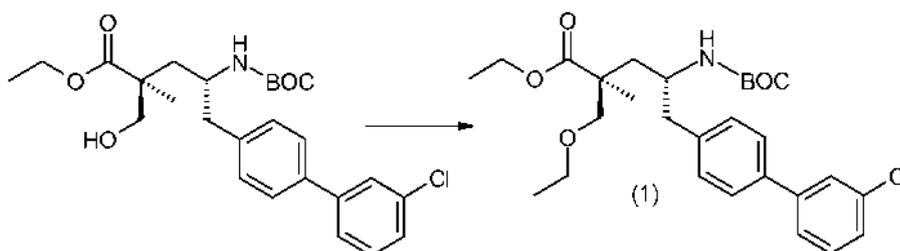
5 2J: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



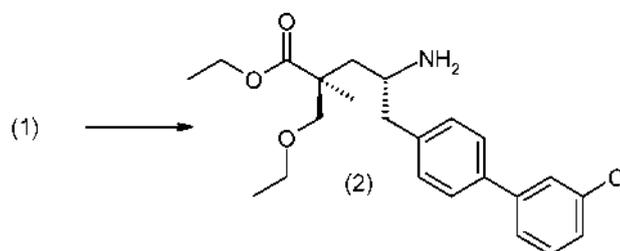
10 Se combinaron ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (3,5 mg, 31 μmol) y HATU (12 mg, 31 μmol) en DMF (0,5 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Una solución de éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metilpentanoico (12 mg, 31 μmol) y DIPEA (16 μl , 93 μmol) en DMF (0,5 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, después se concentró a presión reducida.

15 El residuo se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (124 μl , 124 μmol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (4,0 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₅ClN₄O₄, 457,16; encontrado 457,2.

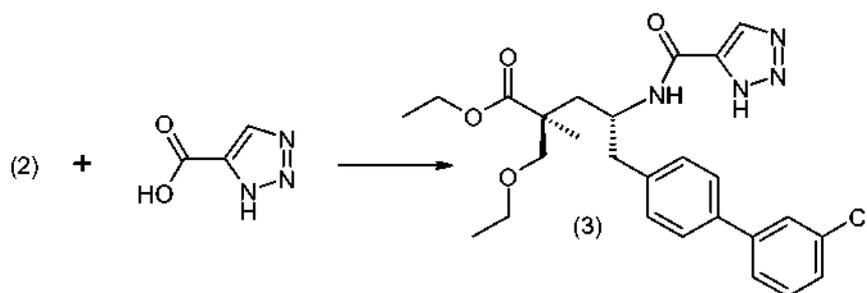
2K: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



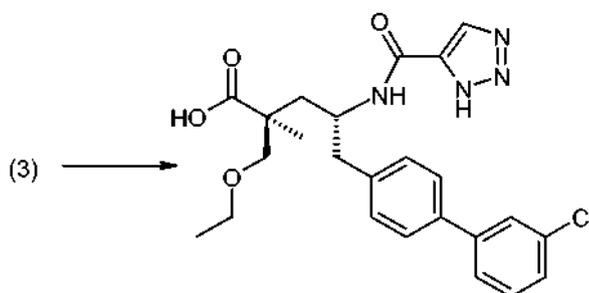
20 En un vial se añadió éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (400 mg, 840 μmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μmol), DCM (1 ml) y NaOH (588 μl , 5,9 mmol), seguido de sulfato de dietilo (518 mg, 3,4 mmol). El recipiente de reacción se cerró y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua, se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-60 %:hexanos), después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1 (180 mg).



30 El Compuesto 1 (87 mg, 173 μmol) en MeCN (1 ml) se combinó con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2.

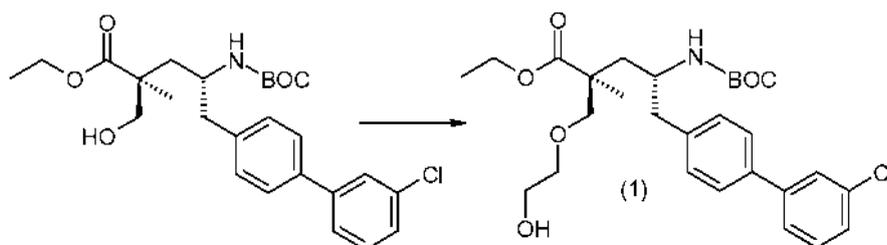


5 El Compuesto 2 (33,7 mg, 83 μmol) se combinó con HATU (38,0 mg, 100 μmol), ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (12,3 mg, 108 μmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (43,7 μl , 250 μmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió EtOAc, seguido de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 3.

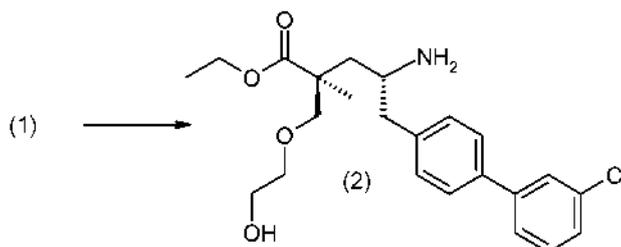


10 El Compuesto 3 (40,7 mg, 82 μmol) se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (326 μl , 326 μmol) y unas pocas gotas de MeOH. La mezcla resultante se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó mediante una fase inversa para producir el compuesto del título (12 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4$, 471,17; encontrado 471,2.

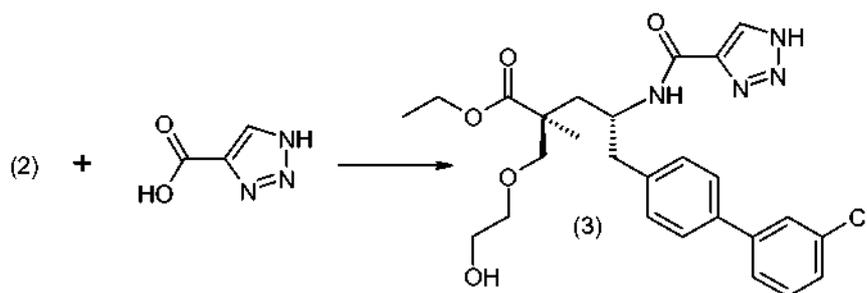
15 2L: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



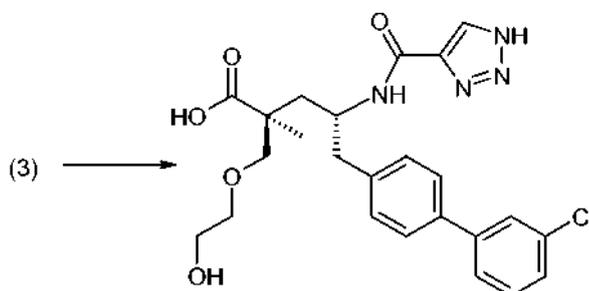
20 En un vial se añadió éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-etil-2-metilpentanoico (400 mg, 840 μmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μmol), DCM (1 ml) y NaOH (588 μl , 5,9 mmol), seguido de 2,2-dióxido de [1,3,2]dioxatiolano (417 mg, 3,4 mmol). El recipiente de reacción se cerró y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua, se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-60 %:hexanos), después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1 (90 mg).



30 El Compuesto 1 (90 mg, 173 μmol) en MeCN (1 ml) se combinó con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2.

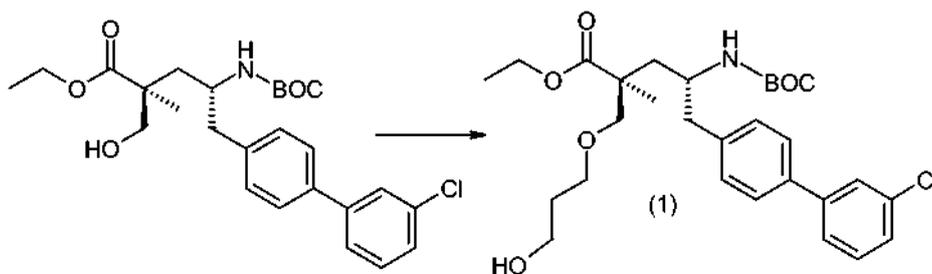


5 El Compuesto 2 (35 mg, 83 μ mol) se combinó con HATU (38 mg, 100 μ mol), ácido 1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (12,3 mg, 108 μ mol) en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (43,7 μ l, 250 μ mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió EtOAc, seguido de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 3.



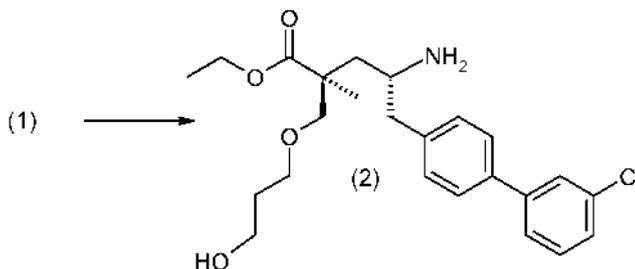
10 El Compuesto 3 (42 mg, 82 μ mol) se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (326 μ l, 326 μ mol) y unas pocas gotas de MeOH. La mezcla resultante se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó mediante una fase inversa para producir el compuesto del título (11 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5$, 487,17; encontrado 487,2.

15 2M: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-(3-hidroxiopropoximetil)-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

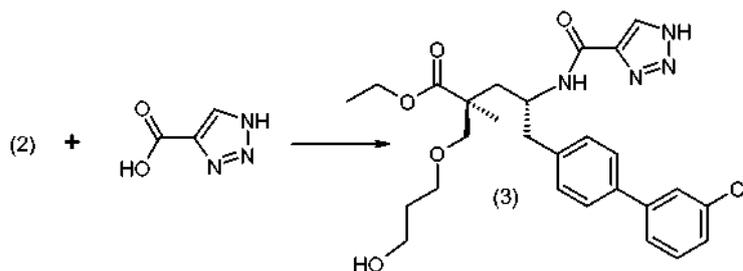


20 En un vial se añadió éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (67 mg, 140 μ mol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (9,5 mg, 28 μ mol), DCM (1 ml) y NaOH (98 μ l, 982 μ mol), seguido de sulfato cíclico de 1,3-propanodiol (78 mg, 561 μ mol). La mezcla se agitó durante una noche, después se extrajo con DCM y se purificó (cromatografía de fase normal (EtOAc al 0-100 %:hexanos) para producir el Compuesto 1 (7 mg).

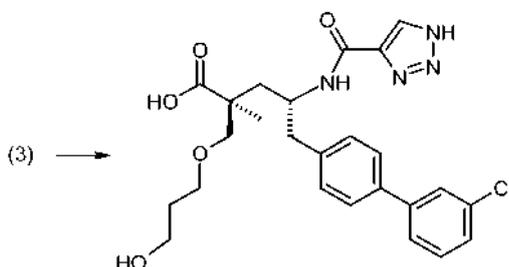
25



El Compuesto 1 (26,3 mg, 49 μ mol) en MeCN (0,3 ml) se combinó con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2.

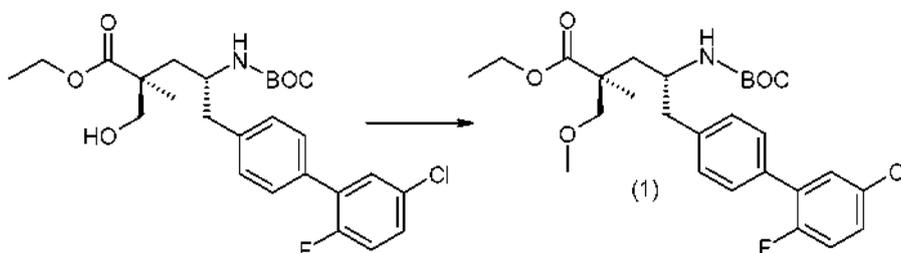


5 El Compuesto 2 (18 mg, 47 μmol) se disolvió en DMF (0,3 ml) y ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (5,3 mg, 47 μmol). Se añadió HATU (18 mg, 47 μmol), seguido de DIPEA (25 μl , 141 μmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 3, que se usó sin purificación adicional.



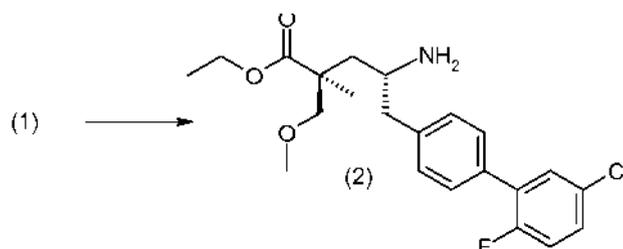
10 El Compuesto 3 (23 mg, 47 μmol) se disolvió en THF y se añadió NaOH (188 μl , 188 μmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,2 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_5$, 501,18; encontrado 502,2.

15 2N: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

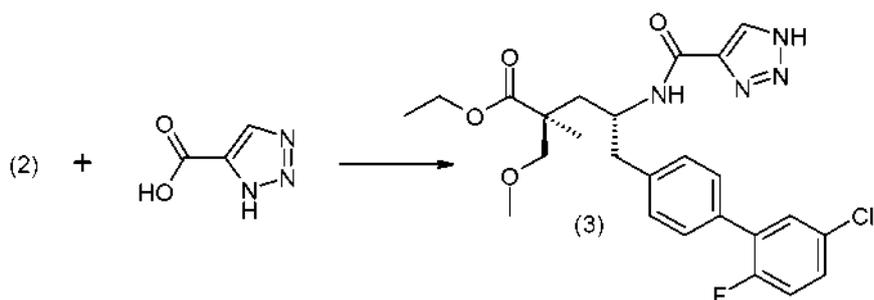


20 En un vial se añadió éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico (82 mg, 166 μmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (11 mg, 33 μmol), DCM (1 ml) y NaOH (116 μl , 1,2 mmol), seguido de sulfato de dimetilo (84 mg, 664 μmol). El recipiente de reacción se cerró y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN al 30-100 % en agua) para producir el Compuesto 1 (30 mg).

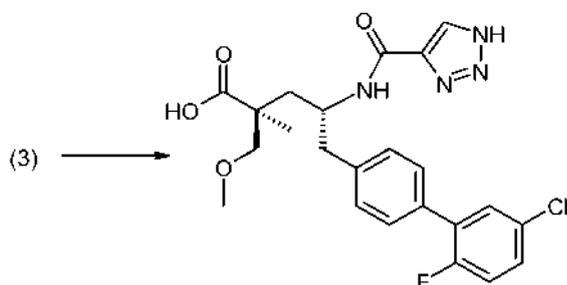
25



30 El Compuesto 1 (84 mg, 166 μmol) en MeCN (1 ml) se combinó con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2.



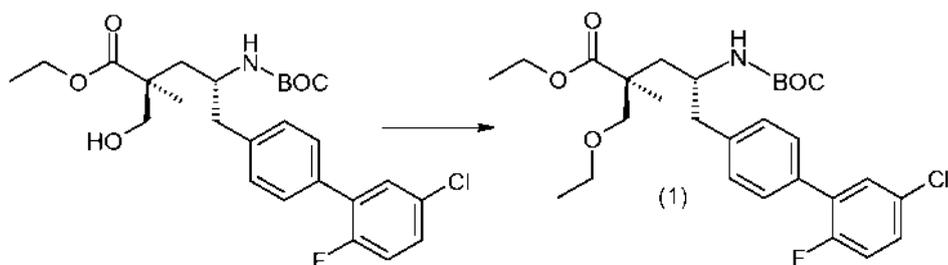
5 Se combinó ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (21 mg, 183 μmol) con HATU (69 mg, 183 μmol), en DMF (0,5 ml), El Compuesto 2 (68 mg, 166 μmol) y DIPEA (87 μl , 498 μmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-80 %:hexanos) para producir el Compuesto 3.



10 El Compuesto 3 (65 mg, 129 μmol) se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (516 μl , 516 μmol). La mezcla resultante se agitó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió una pequeña cantidad de NaOH y MeOH y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH \sim 4, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (35 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_4$, 475,15; encontrado 475,2.

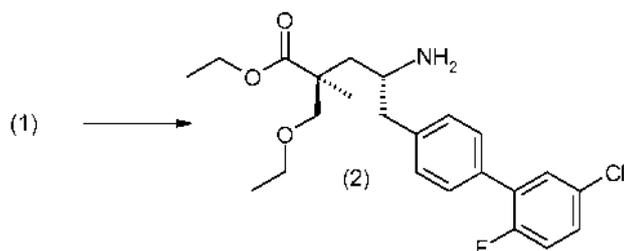
15

20: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



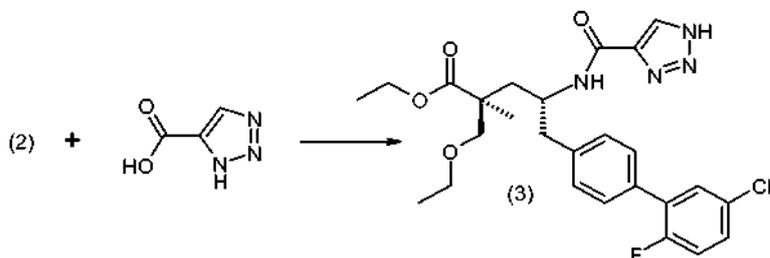
20 En un vial se añadió éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (415 mg, 840 μmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μmol), DCM (1 ml) y NaOH (588 μl , 5,9 mmol), seguido de sulfato de dietilo (518 mg, 3,4 mmol). El recipiente de reacción se cerró y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua, se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-60 %:hexanos), después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1 (110 mg).

25

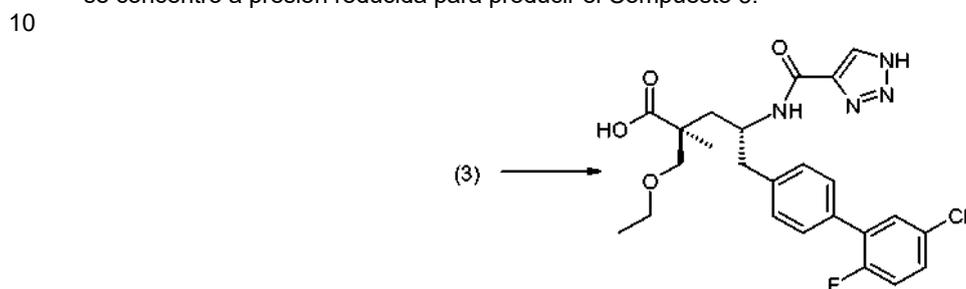


30

El Compuesto 1 (90 mg, 173 μmol) en MeCN (1 ml) se combinó con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2.

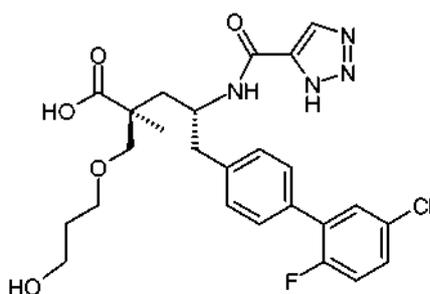


5 El Compuesto 2 (35,2 mg, 83 μmol) se combinó con HATU (38,0 mg, 100 μmol), ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (12,3 mg, 108 μmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (43,7 μl , 250 μmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió EtOAc, seguido de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 3.



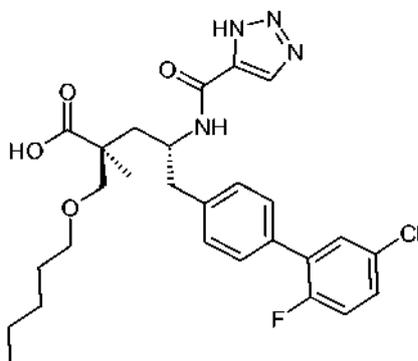
15 El Compuesto 3 (42,2 mg, 82 μmol) se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (326 μl , 326 μmol) y unas pocas gotas de MeOH. La mezcla resultante se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó mediante una fase inversa para producir el compuesto del título (23 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_4$, 489,16; encontrado 489,2.

20 2P: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-(3-hidroxiopropoximetil)-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



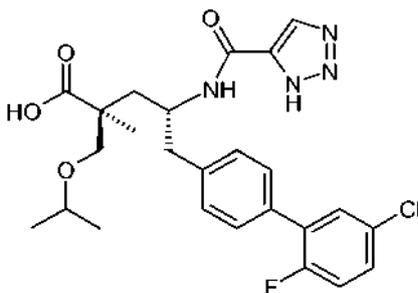
25 También se preparó el compuesto del título (4 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_5$, 519,17, encontrado 519.

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



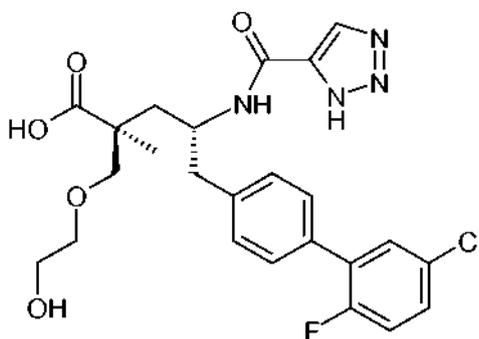
5 También se preparó el compuesto del título (6 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}ClFN_4O_4$, 531,21, encontrado 531.

10 2R: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-isopropoxietil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



15 También se preparó el compuesto del título (7 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{28}ClFN_4O_4$, 503,18, encontrado 503.

2S: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-(2-hidroxietoximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

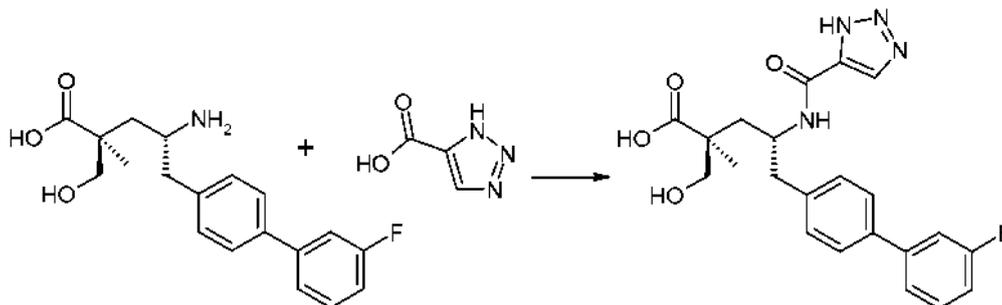


20 También se preparó el compuesto del título (4 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{24}FN_4O_2$, 462,20; encontrado 462,2.

25 EJEMPLO 3

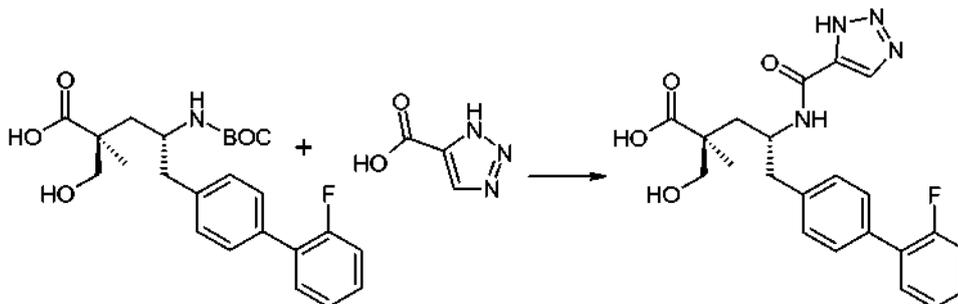
Se entiende que los compuestos del Ejemplo 3 pueden existir en una forma tautomérica, y que ambas formas están cubiertas por este ejemplo. Por ejemplo, en el Ejemplo 3A se representa ácido (2S,4R)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico, pero se entiende que este compuesto puede existir en forma tautomérica, por ejemplo, como ácido (2S,4R)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico. Lo mismo es cierto para el compuesto en el Ejemplo 3B.

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



- 5 Se combinó ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (27,3 mg, 241 μ mol) con EDC (42,7 μ l, 241 μ mol), 4-metilmorfolina (1eq.) y HOBt (32,6 mg, 241 μ mol) en DMF (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (80 mg, 240 μ mol) y 4-metilmorfolina (53,1 μ l, 483 μ mol) en DMF (0,3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con ACOH y el producto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para producir el compuesto del título (30 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₄, 427,17; encontrado 427,2.

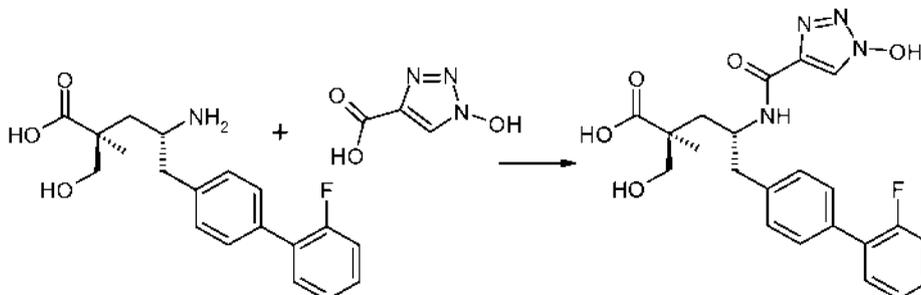
3B: Ácido (2S,4R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



- 15 Se combinó ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (30 mg, 260 μ mol) con DIPEA (92,4 μ l, 531 μ mol) y HATU (101 mg, 265 μ mol) en DMF (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (114 mg, 265 μ mol) y DIPEA (3 eq.) en DMF (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con ACOH y el producto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para producir el compuesto del título (16 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₄, 427,17; encontrado 427,2.

EJEMPLO 4

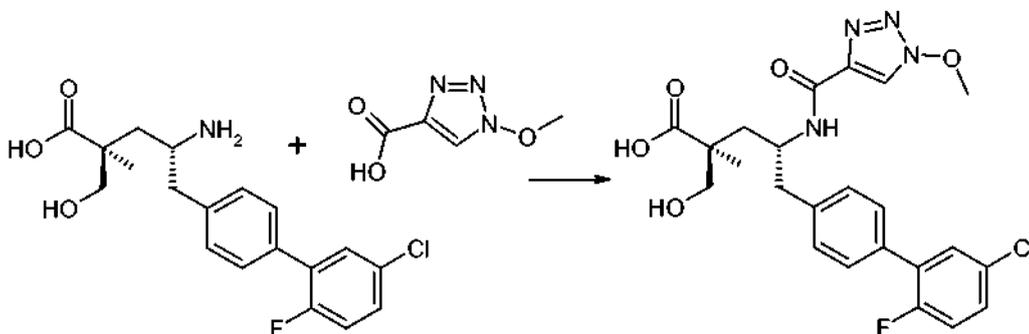
25 4A: Ácido (2S,4R)-5-(2'-Fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



- 30 Se combinó ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (15 mg, 116 μ mol) con DIPEA (40,5 μ l, 232 μ mol) y HATU (44,2 mg, 116 μ mol) en DMF (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ácido (2S,4R)-4-amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (38,5 mg, 166 μ mol) y DIPEA (3 eq.) en DMF (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con ACOH y el producto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para producir el compuesto del título (8 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₅, 443,17; encontrado 443,2.

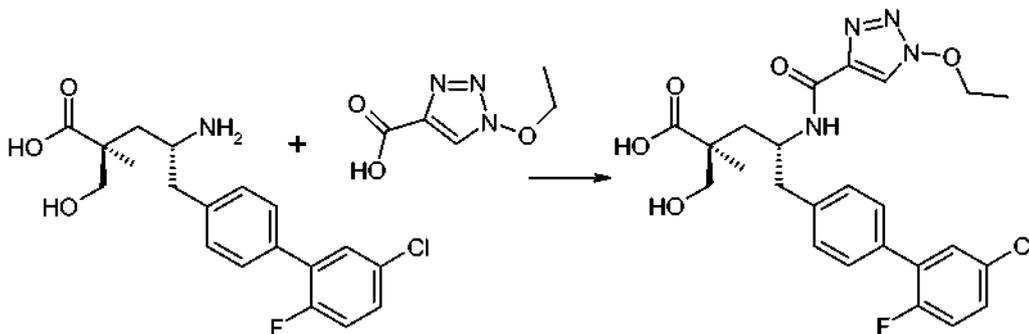
35

4B: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-metoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



5 Se combinaron ácido 1-metoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (4,3 mg, 30 μ mol) y HATU (11,4 mg, 30 μ mol) en DMF (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-metoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-2-metilpentanoico (10 mg, 27 μ mol) y DIPEA (14 μ l, 82 μ mol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,1 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₄ClFN₄O₅, 491,14; encontrado 491,2.

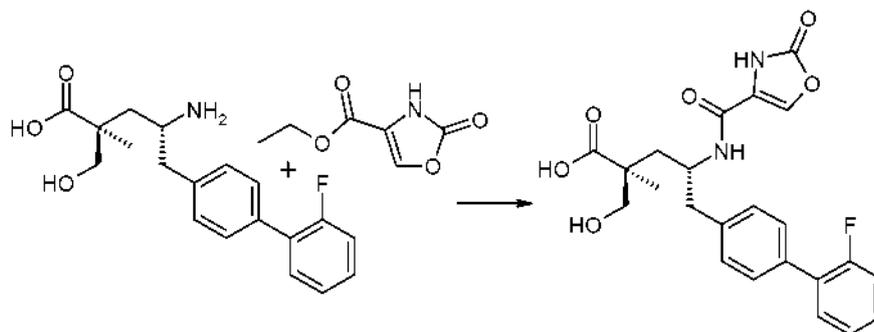
4C: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(1-etoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-metilpentanoico



15 Se combinaron ácido 1-etoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (4,7 mg, 30 μ mol) y HATU (11,4 mg, 30 μ mol) en DMF (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-etoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-metilpentanoico (10 mg, 27 μ mol) y DIPEA (14 μ l, 82 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (2 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₆ClFN₄O₅, 505,16; encontrado 505,1.

25 EJEMPLO 5

5A: Ácido (2S,4R)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(2-oxo-2,3-dihidroxazol-4-carbonil)amino]pentanoico



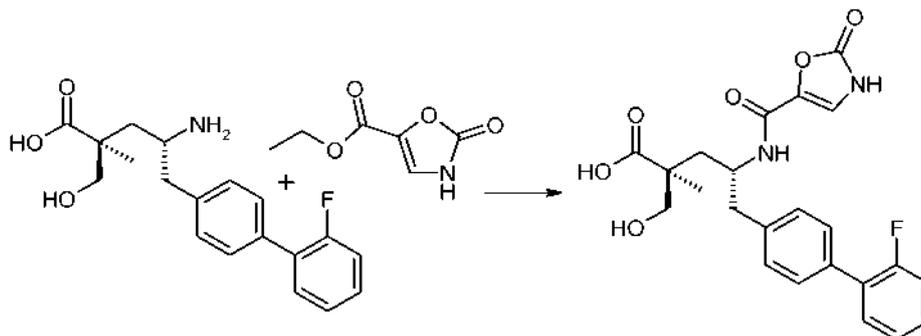
30 Se combinaron THF (1 ml, 10 mmol), 2-oxo-2,3-dihidroxazol-4-carboxilato de etilo (12 mg, 76,4 μ mol) y NaOH 1 M en agua (229 μ l, 229 μ mol) y se agitaron hasta la finalización. La mezcla se acidificó a pH \sim 5 con HCl 1 N, el

disolvente se evaporó al vacío, y el producto se destiló azeotrópicamente en tolueno y se secó al vacío. A esto se le añadió una solución de DIPEA (26,6 µl, 153 µmol) y HATU (29,0 mg, 76,4 µmol) en DMF (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (25,3 mg, 76,4 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con EtOAc y NH₄Cl saturado. El producto se extrajo y se secó. Se añadió AcOH y el producto se purificó por HPLC para producir el compuesto del título (2,5 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₃FN₂O₆, 443,15; encontrado 443,2.

5

10

5B: Ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carbonil)amino]pentanoico



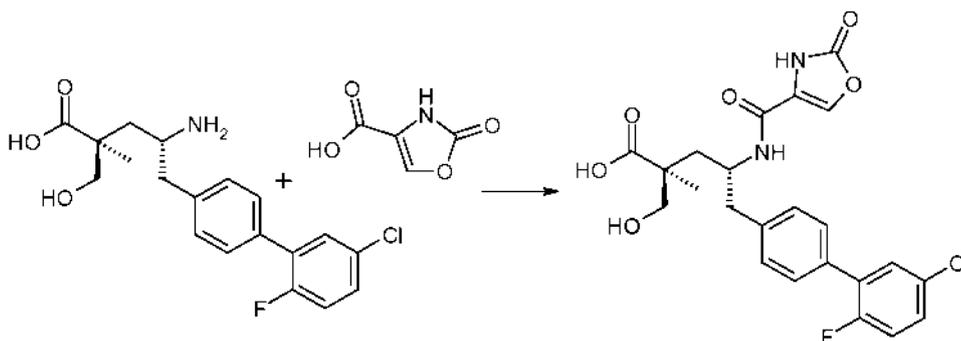
Se combinaron THF (1 ml, 10 mmol), 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxilato de etilo (12 mg, 76,4 µmol) y NaOH 1 M en agua (229 µl, 229 µmol) y se agitaron hasta la finalización. La mezcla se acidificó a pH~ 5 con HCl 1 N, el disolvente se evaporó al vacío, y el producto se destiló azeotrópicamente en tolueno y se secó al vacío. A esto se le añadió una solución de DIPEA (26,6 µl, 153 µmol) y HATU (29,0 mg, 76,4 µmol) en DMF (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (25,3 mg, 76,4 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con EtOAc y NH₄Cl saturado. El producto se extrajo y se secó. Se añadió AcOH y el producto se purificó por HPLC para producir el compuesto del título (5 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₃FN₂O₆, 443,15; encontrado 443,2.

15

20

25

5C: Ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-4-carbonil)amino]pentanoico

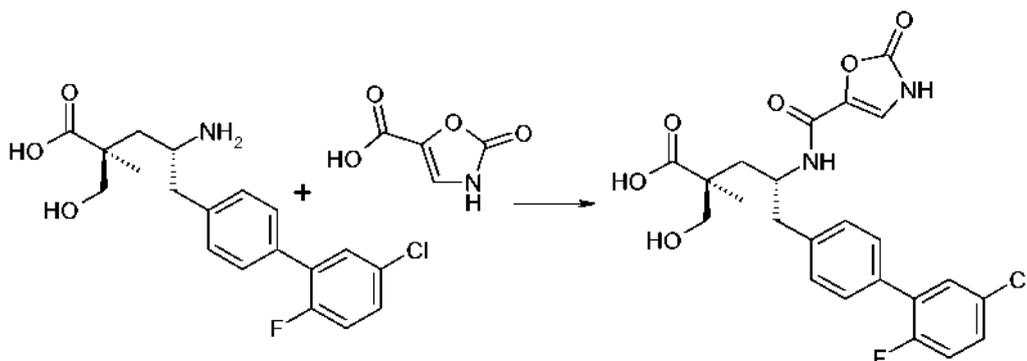


Se combinaron ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico (7 mg, 55 µmol) y HATU (20,8 mg, 55 µmol) en DMF (0,2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 µmol) en DMF y DIPEA (28,6 µl, 164 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,6 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₂ClFN₂O₆, 477,12; encontrado 477,2.

30

35

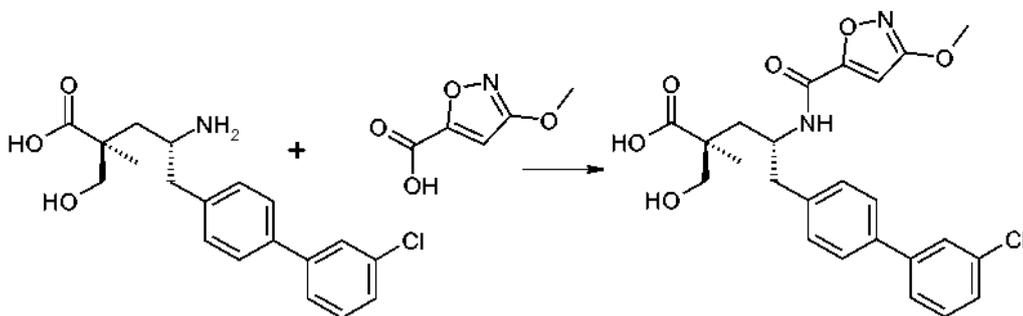
5D: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-[(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carbonil)amino]pentanoico



5 Se combinaron ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (7,1 mg, 55 μmol) y HATU (21 mg, 55 μmol) en DMF (0,3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μmol) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (29 μl , 164 μmol), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (3 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_6$, 477,12; encontrado 477.

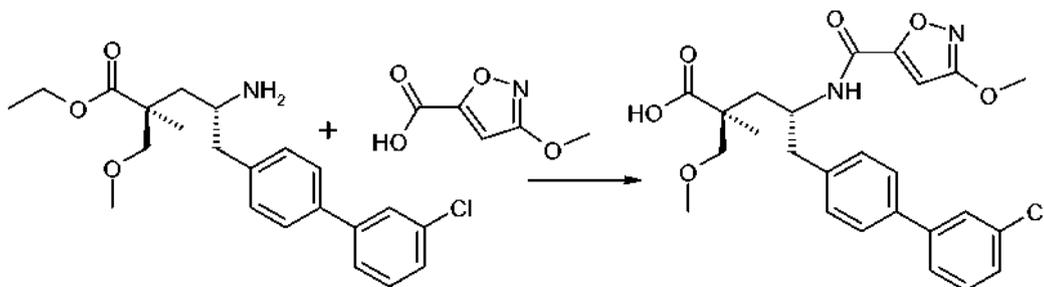
EJEMPLO 6

15 6A: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



20 Se combinó ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (9 mg, 32 μmol) con HATU (12 mg, 32 μmol) y DMF (0,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadieron DIPEA (17 μl , 96 μmol) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (79 mg, 38 μmol) predisoluto en DMF y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (2,2 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_6$, 473,14; encontrado 473,2.

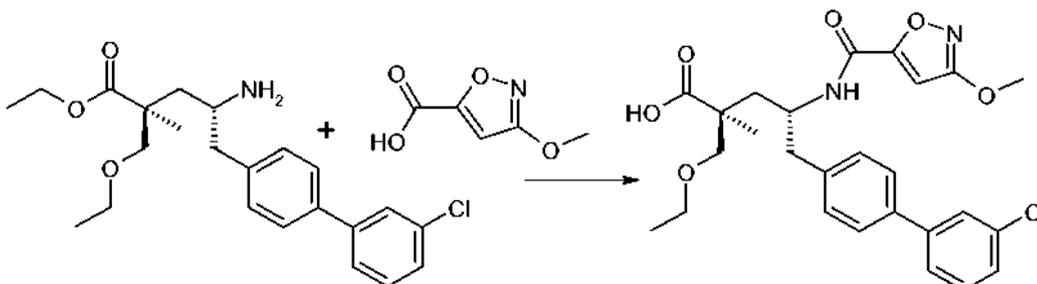
25 6B: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico



30 Se combinaron ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (4,4 mg, 31 μmol) y HATU (12 mg, 31 μmol) en DMF (0,5 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Una solución de éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metilpentanoico (12 mg, 31 μmol) y DIPEA (16 μl , 93 μmol) en DMF (0,5 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se concentró a presión reducida.

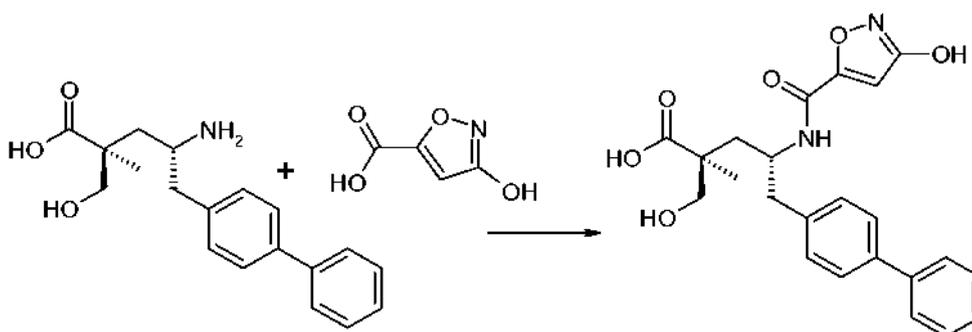
El residuo se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (124 μ l, 124 μ mol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y los compuestos se purificaron por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{27}ClN_2O_6$, 487,16; encontrado 487,2.

5 6C: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-etoximetil-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



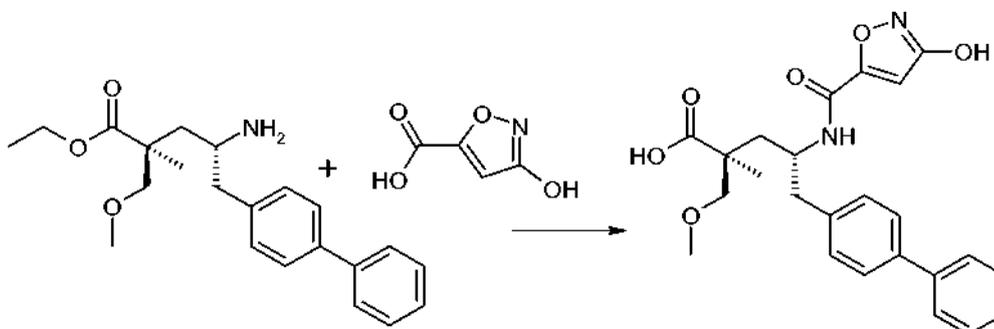
10 Se hicieron reaccionar ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metilpentanoico como se describe en el presente documento para producir el compuesto del título (2 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{29}ClN_2O_6$, 501,17; encontrado 501,2.

6D: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-hidroximetil-2-metilpentanoico



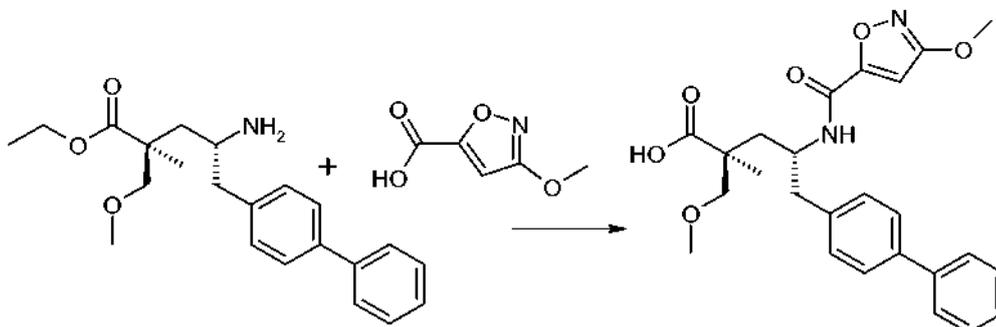
15 Se combinaron ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (10,6 mg, 82 μ mol), EDC (14,5 μ l, 82 μ mol) y HOBT (11,1 mg, 82 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (26 mg, 82 μ mol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se interrumpió con AcOH y el producto se purificó por HPLC preparativa y después se liofilizó para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (7 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{24}N_2O_6$, 425,16; encontrado 425,4.

25 6E: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico



30 Se hicieron reaccionar ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico y éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metoximetil-2-metilpentanoico como se describe en el presente documento para producir el compuesto del título (2,4 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{26}N_2O_6$, 439,18; encontrado 439,2.

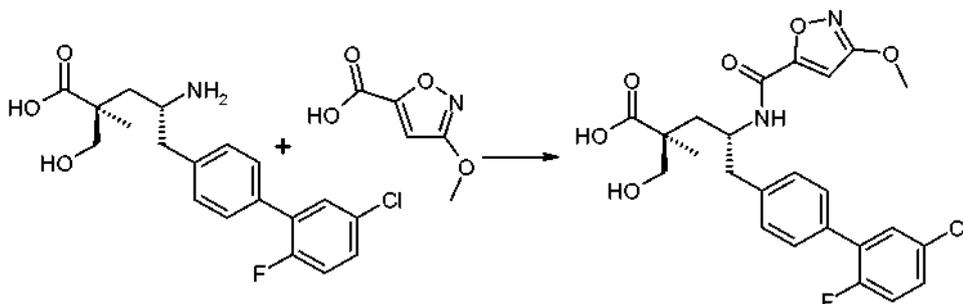
6F: Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico



5 Se combinaron ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (4,4 mg, 31 μ mol) y HATU (12 mg, 31 μ mol) en DMF (0,5 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Una solución de éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metoximetil-2-metilpentanoico (11 mg, 31 μ mol) y DIPEA (16 μ l, 93 μ mol) en DMF (0,5 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y después se concentró a presión reducida.

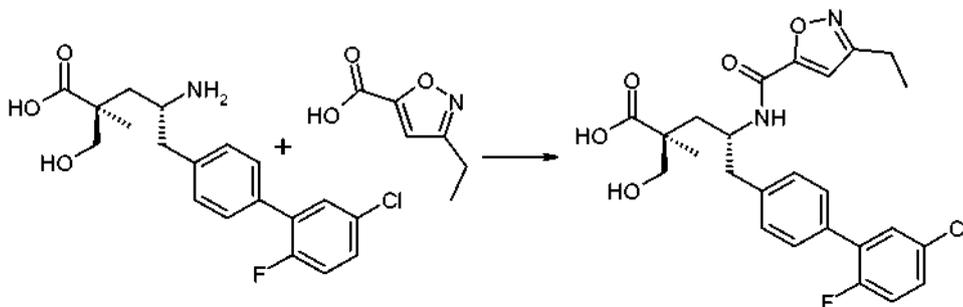
10 El residuo se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (124 μ l, 124 μ mol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y los compuestos se purificaron por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{28}N_2O_6$, 453,19; encontrado 453.

15 6G: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



20 Se combinaron ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (8 mg, 55 μ mol) y HATU (20,8 mg, 55 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2- hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) en DMF y DIPEA (28,6 μ l, 164 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (5,4 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{24}ClFN_2O_6$, 491,13; encontrado 491,2.

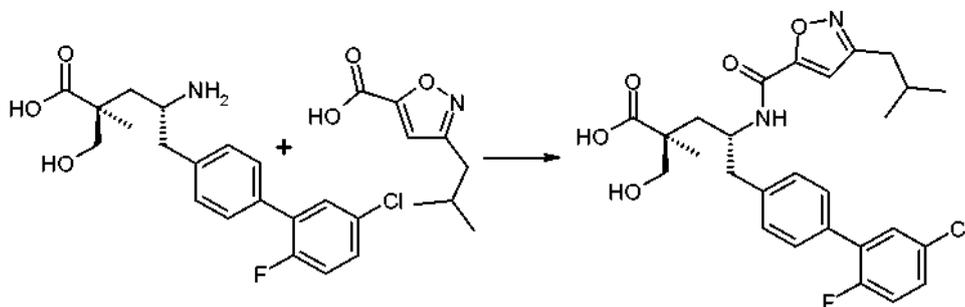
25 6H: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(3-etilisoxazol-5-carbonil)amino]-2-hidroximetil-2-metilpentanoico



30 Se combinaron ácido 3-etilisoxazol-5-carboxílico (8 mg, 55 μ mol) y HATU (20,8 mg, 55 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2- hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) en DMF y DIPEA (28,6 ml, 164 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (3,6 mg). EM m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{26}ClFN_2O_5$, 489,15; encontrado 490,2.

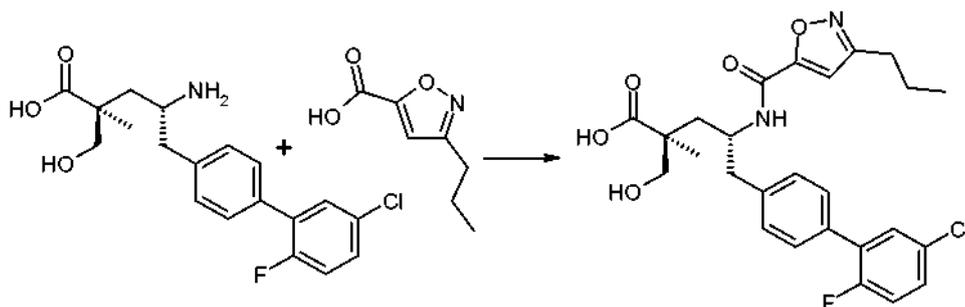
35

6I: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(3-isobutilisoxazol-5-carbonil)amino]1-2-metilpentanoico



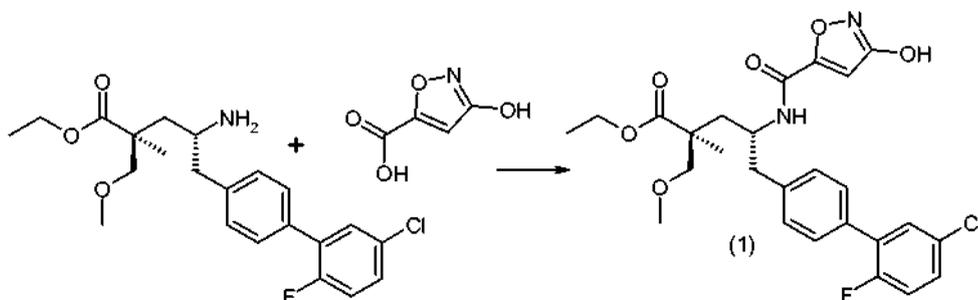
5 Se combinaron ácido 3-isobutilisoxazol-5-carboxílico (9 mg, 55 μ mol) y HATU (20,8 mg, 55 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2- hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) en DMF y DIPEA (28,6 μ l, 164 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,3 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₀ClFN₂O₅, 517,18; encontrado 517,2.

6J: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3-propilisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico

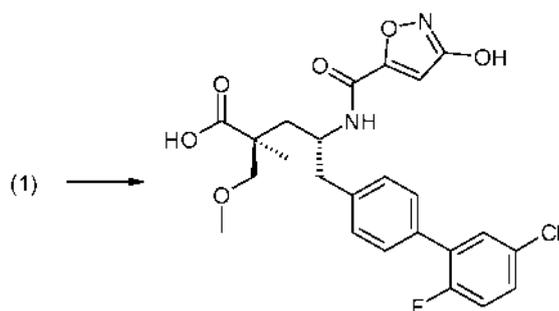


15 Se combinaron ácido 3-propilisoxazol-5-carboxílico (9 mg, 55 μ mol) y HATU (20,8 mg, 55 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2- hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) en DMF y DIPEA (28,6 μ l, 164 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,5 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₈ClFN₂O₅, 503,17; encontrado 504,2.

25 6K: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico

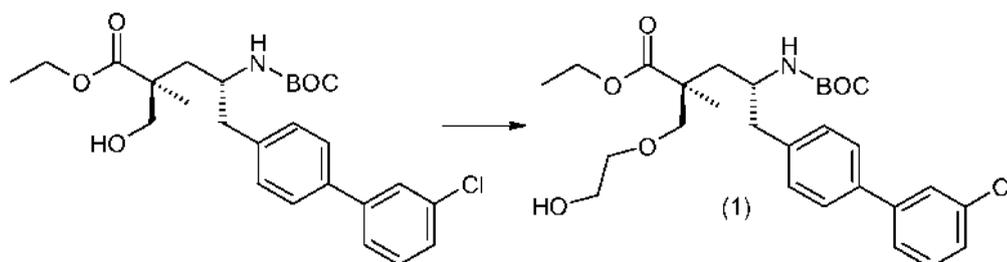


30 Se combinaron ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (4 μ g, 0,03 μ mol) y HATU (11 μ g, 0,03 μ mol) con éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metilpentanoico (10 μ g, 0,03 μ mol) en DMF (0,5 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió DIPEA (0,01 μ l, 0,07 μ mol), y la mezcla resultante se agitó 20 min y se evaporó para producir el Compuesto 1 en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

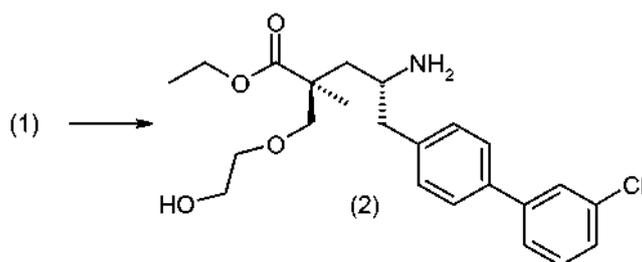


5 El Compuesto 1 (10 mg) en THF (1 ml) se combinó con NaOH 1 N (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió AcOH y el producto se purificó (fase inversa) para producir el compuesto del título (1 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₄ClFN₂O₆, 491,13; encontrado 491.

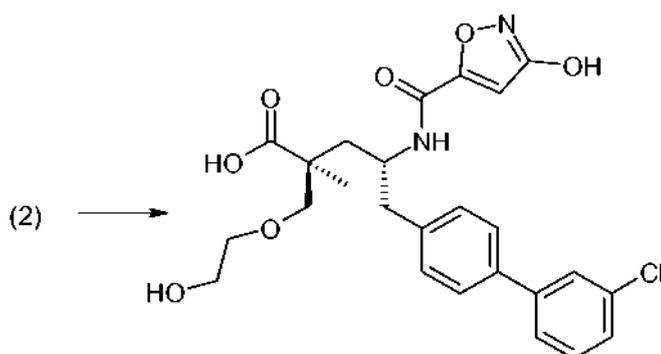
6L: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-(2-hidroxi-etoximetil)-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



15 Se combinaron éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-etil-2-metilpentanoico (415 mg, 840 μmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μmol) con DCM (1 ml) y NaOH (588 μl, 5,9 mmol). Se añadió 2,2-dióxido de [1,3,2]dioxatiolano (424 mg, 3,4 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua y después se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-60 % a hexanos) para producir el Compuesto 1 (90 mg).



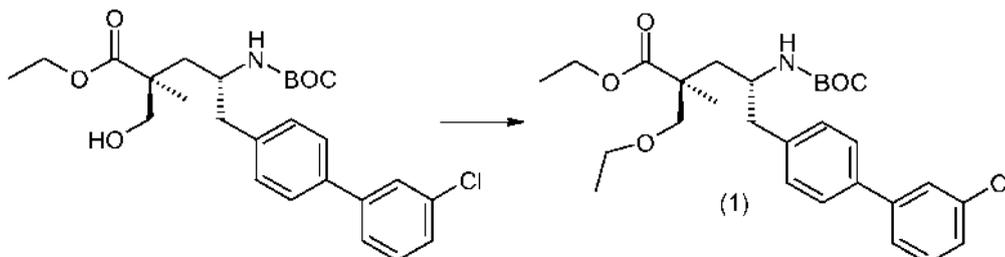
El Compuesto 1 (90 mg, 173 μmol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto (2).



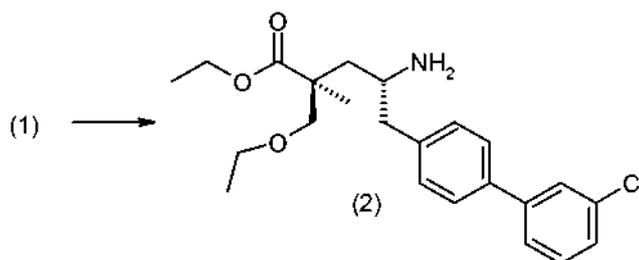
El Compuesto 2 (35 mg, 83 μmol), HATU (38,0 mg, 100 μmol), ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (12,3 mg, 108 μmol) y DMF (0,5 ml) se combinaron, seguido de DIPEA (43,7 μl, 250 μmol). La mezcla resultante se agitó

durante 2 horas. Se añadió EtOAc, después NH_4Cl acuoso saturado. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (326 μl , 326 μmol) con unas pocas gotas de MeOH, y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (8 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7$, 503,15; encontrado 503.

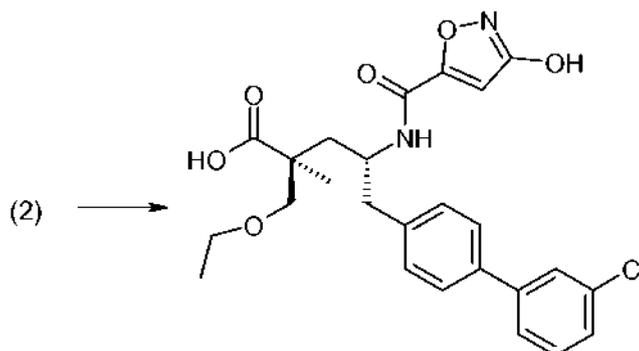
6M: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-etoximetil-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



Se combinaron éster etílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico (415 mg, 840 μmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 μmol) con DCM (1 ml) y NaOH (588 μl , 5,9 mmol). Se añadió sulfato de dietilo (518 mg, 3,4 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua y después se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-60 % a hexanos) para producir el Compuesto 1 (180 mg).

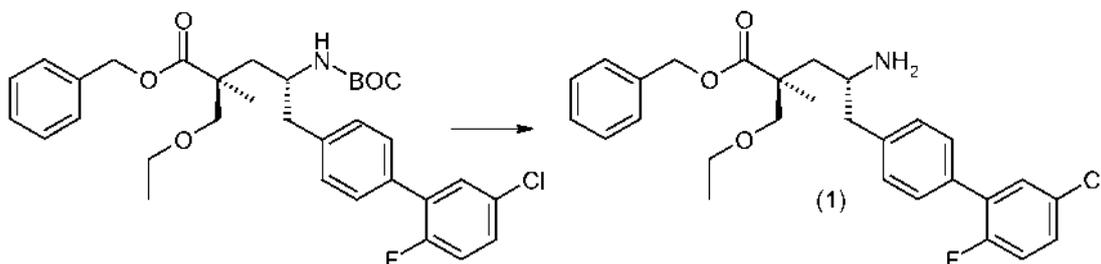


El Compuesto 1 (87 mg, 73 μmol) se combinó con MeCN (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto (2).



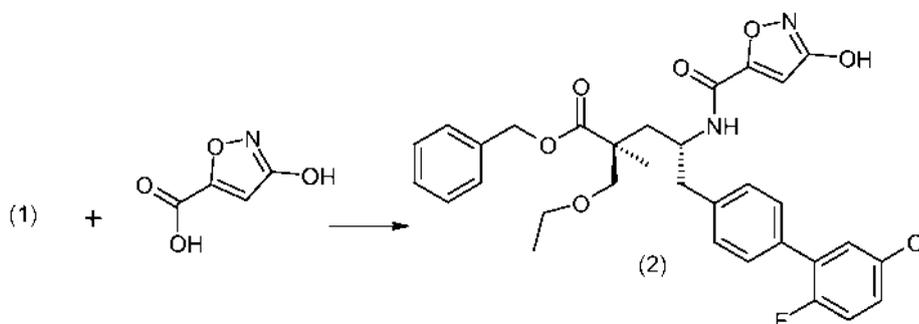
El Compuesto 2 (33,7 mg, 83 μmol), HATU (38,0 mg, 100 μmol), ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (12,3 mg, 108 μmol) y DMF (0,5 ml) se combinaron, seguido de DIPEA (43,7 μl , 250 μmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió EtOAc, después NH_4Cl acuoso saturado. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con THF (0,6 ml) y NaOH (326 μl , 326 μmol) con unas pocas gotas de MeOH, y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (8 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6$, 487,16; encontrado 486,9.

6N: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-etoximetil-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



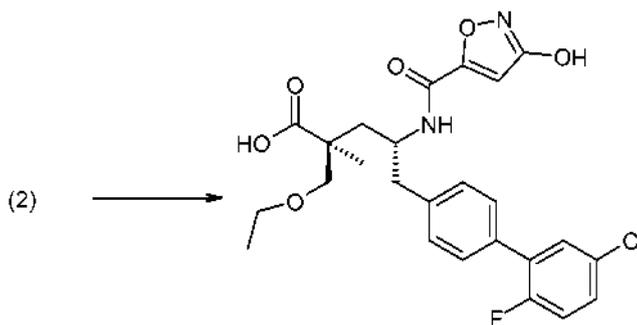
5 Se combinó éster bencílico del ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metilpentanoico (720 mg, 1,2 mmol) con MeCN (6 ml), seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1.

10



15 Se combinó ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (53,3 mg, 413 μ mol) con HATU (157 mg, 413 μ mol) y DMF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 minuto. El Compuesto 1 (100 mg, 207 μ mol) predisoluto en DMF (2 ml) y DIPEA (108 μ l, 620 μ mol) se añadió después y la mezcla resultante se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Después, el material se purificó mediante fase normal (EtOAc al 40 %/hexanos) para producir el Compuesto 2 (90 mg).

15

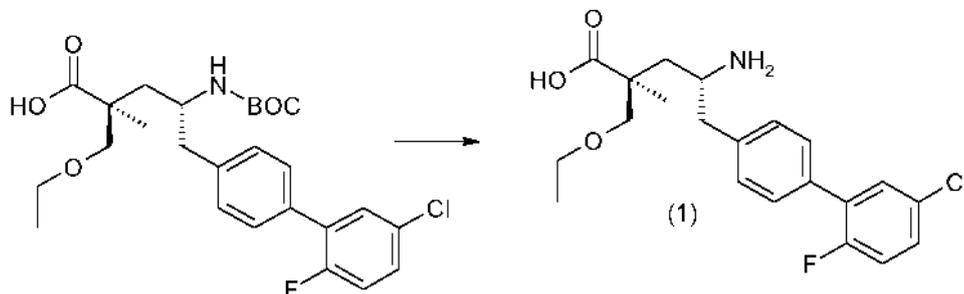


20

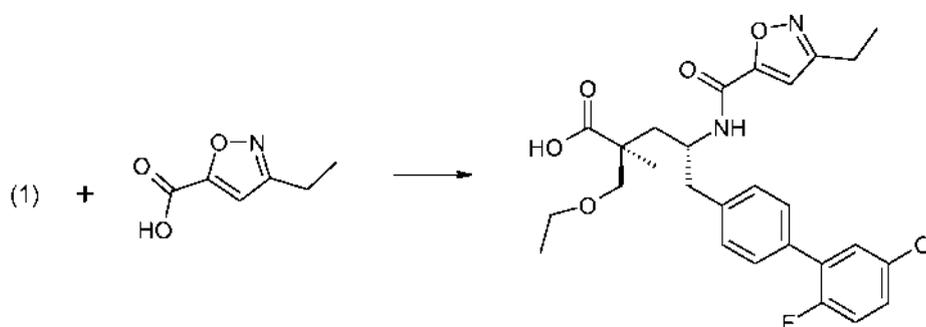
25 El Compuesto 2 (90 mg, 151 μ mol) se combinó con paladio sobre carbono (16,1 mg, 30 μ mol) disuelto en EtOAc (1 ml) y AcOH (1 ml). La solución resultante se desgasificó al vacío y se purgó con gas de hidrógeno. La solución se agitó durante 2 horas. El gas de hidrógeno se retiró y la solución se purgó con nitrógeno. La solución se filtró, el disolvente en exceso se retiró del filtrado y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (60 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₆ClFN₂O₆, 505,15; encontrado 505.

25

6O: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-etoximetil-4-[(3-etilisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



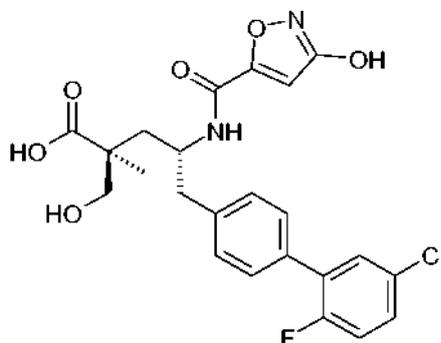
- 5 Se combinó ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metilpentanoico (220 mg, 445 μmol) con MeCN (5 ml), seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1.



- 10 Se combinó ácido 3-etilisoxazol-5-carboxílico (6,0 mg, 42 μmol) con HATU (16,1 mg, 42 μmol) y DMF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 minuto. El Compuesto 1 (20 mg, 51 μmol) predisoluto en DMF (0,5 ml) y DIPEA (22,2 μl , 127 μmol) se añadió después y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, retirando aproximadamente la mitad del disolvente. Se añadió AcOH al residuo, y el material se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (2,5 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₀ClFN₂O₅, 517,18; encontrado 518,2.

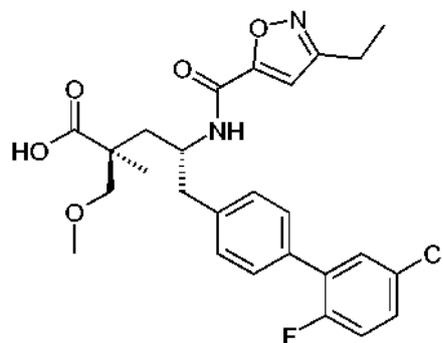
- 20 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos adecuados, también pueden prepararse los siguientes compuestos.

6P: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-hidroximetil-2-metilpentanoico



25

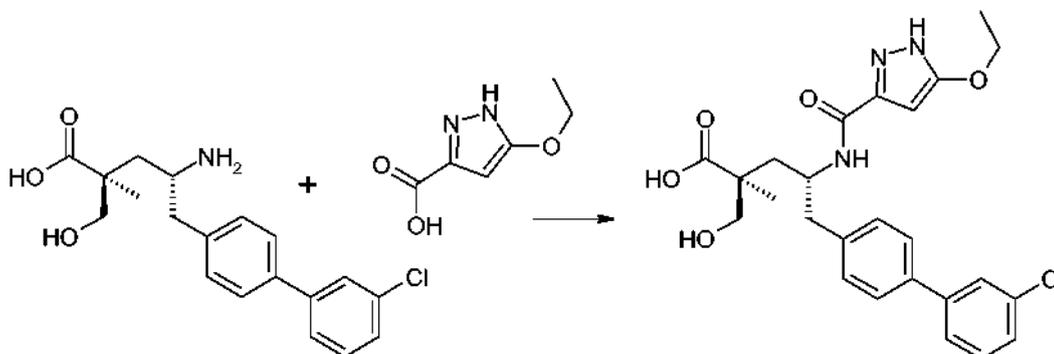
6Q: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(3-etilisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico



5

EJEMPLO 7

7A: Ácido (2S,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-hidroxi-2-metilpentanoico



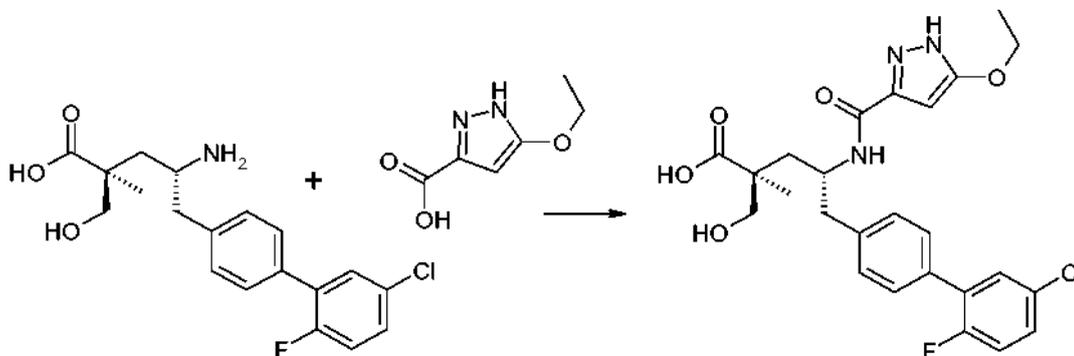
10

Se combinó ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico (10 mg, 32 μmol) con HATU (12 mg, 32 μmol) en DMF (0,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadieron DIPEA (17 μl , 96 μmol) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico (79 mg, 38 μmol) predisoluto en DMF y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal del TFA (1 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5$, 486,17; encontrado 486,2.

15

20

7B: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-2-metilpentanoico

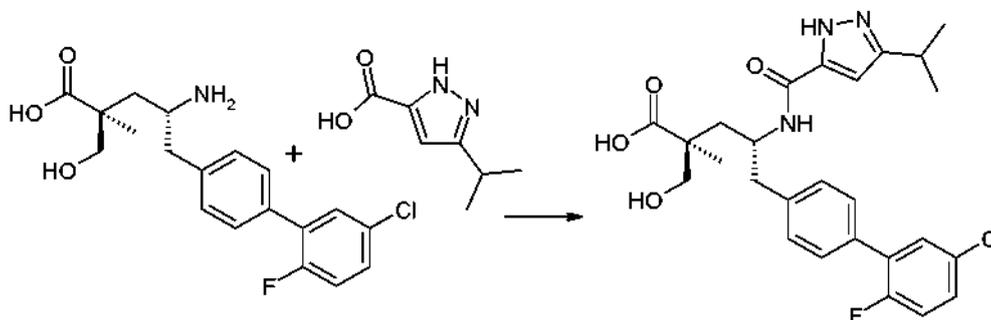


25

Se combinó ácido 5-etoxi-1H-pirazol-3-carboxílico (8,5 mg, 55 μmol) con HATU (21 mg, 55 μmol) en DMF (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadieron DIPEA (29 μl , 164 μmol) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μmol) predisoluto en DMF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal del TFA (2 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_5$, 504,16; encontrado 503,9.

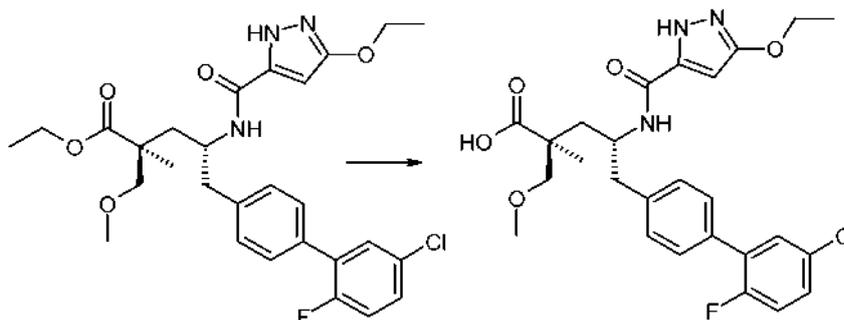
30

7C: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



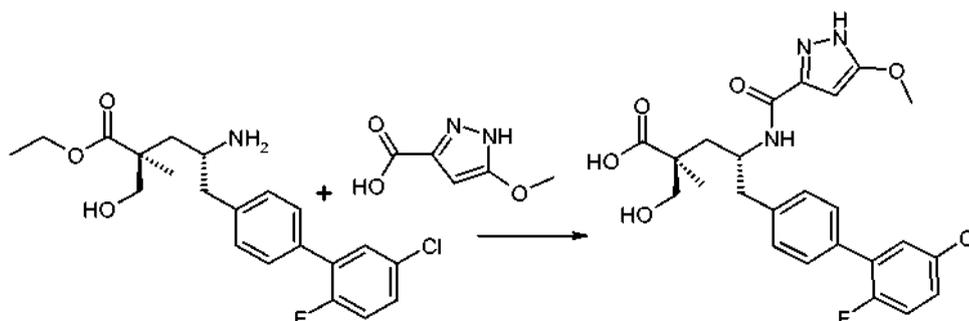
5 Se combinaron ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (8 mg, 55 μ mol) y HATU (20,8 mg, 55 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) en DMF y DIPEA (28,6 μ l, 164 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (2 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₉ClFN₃O₄, 502,18; encontrado 503,2.

7D: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(5-etoxi-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico



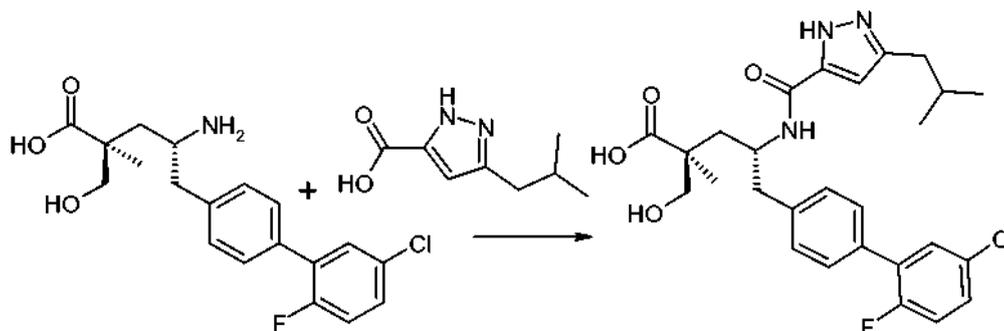
15 Se combinó éster etílico del ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-[(5-etoxi-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-metoximetil-2-metilpentanoico (11 mg) en THF (1 ml) con NaOH 1 N (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió AcOH y el producto se purificó (fase inversa) para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (4 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₉ClFN₃O₅, 518,18; encontrado 518.

7E: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



25 Se combinaron éster etílico del ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (30 mg, 76 μ mol), HATU (29,0 mg, 0,076 mmol) y DIPEA (39,9 μ l, 0,228 mmol), con ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (8,61 mg, 0,076 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con THF (1 ml) y NaOH (456 μ l, 456 μ mol) y se agitó durante 2 días a 40 °C. La reacción se interrumpió con AcOH y el material se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (16,4 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₅ClFN₃O₅, 490,15; encontrado 490,2.

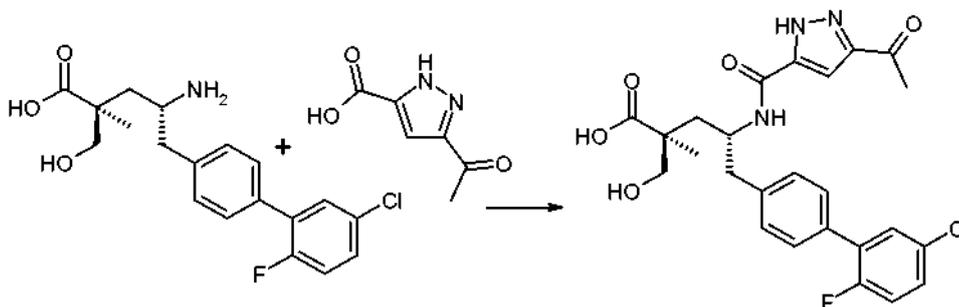
7F: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-[(5-isobutil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-metilpentanoico



5 Se combinaron ácido 5-isobutil-2H-pirazol-3-carboxílico (10,1 mg, 60 μ mol) y HATU (22,9 mg, 60 μ mol) y después se agitaron en DMF (1 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se premezclaron juntos ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) y Et₃N (38 μ l, 273 μ mol) y después se añadieron a la solución de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal del TFA (13,3 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₃₁ClFN₃O₄, 516,20; encontrado 516,2.

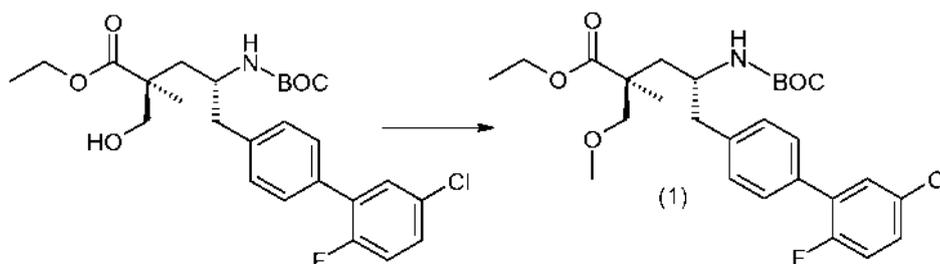
EJEMPLO 8

15 8A: Ácido (2S,4R)-4-[(5-acetilo-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico



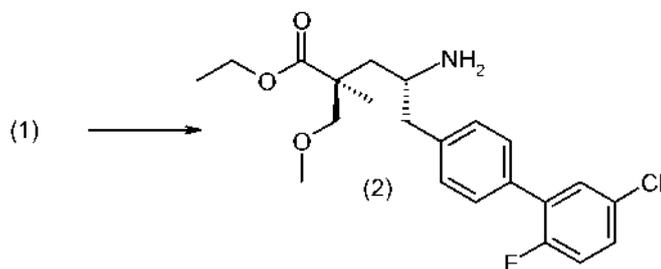
20 Se combinaron ácido 5-acetil-2H-pirazol-3-carboxílico (8 mg, 55 μ mol) y HATU (20,8 mg, 55 μ mol) en DMF (0,2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido (2S,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (20 mg, 55 μ mol) en DMF y DIPEA (28,6 ml, 164 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (2,1 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₂₅ClFN₃O₅, 502,15; encontrado 503,2.

8B: Ácido (2S,4R)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-metoximetil-2-metilpentanoico

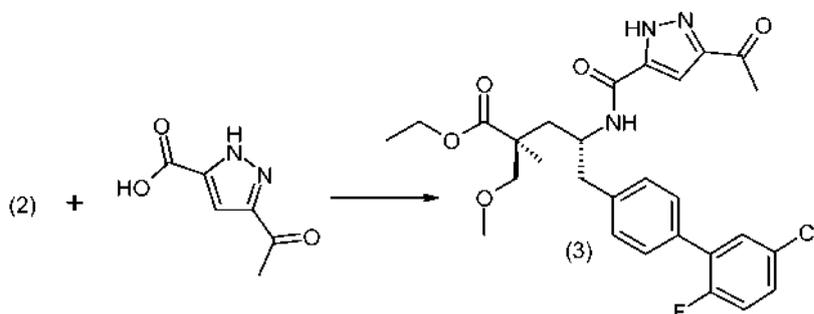


30 En un vial se añadió éster etílico del ácido (2S,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (415 mg, 840 μ mol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (57 mg, 168 mmol), DCM (1 ml) y NaOH (588 μ l, 5,9 mmol), seguido de sulfato de dietilo (518 mg, 3,4 mmol). El recipiente de reacción se cerró y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM y agua, se purificó (cromatografía de fase normal, EtOAc al 0-60 %:hexanos), después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1

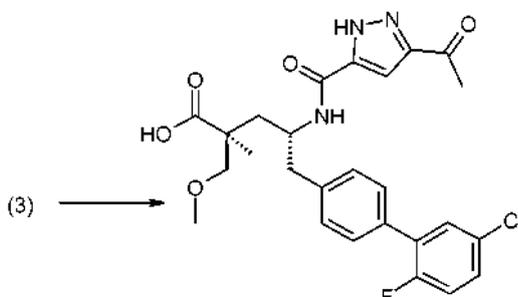
(220 mg).



- 5 El Compuesto 1 (88 mg, 173 μ mol) en MeCN (1 ml) se combinó con HCl 4 N en dioxano (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 2.

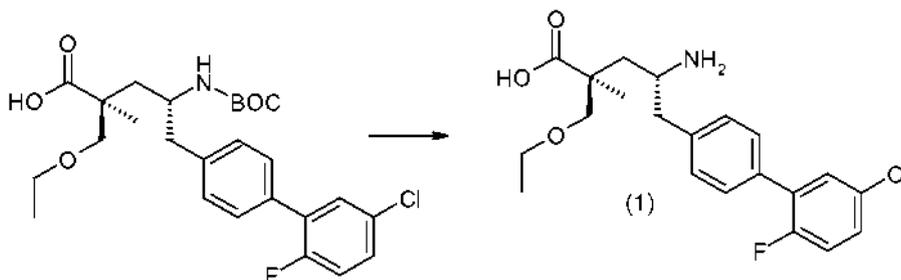


- 10 El Compuesto 2 (10 μ g, 0,03 μ mol) en DMF (0,5 ml) se combinó con HATU (11 μ g, 0,03 μ mol) y ácido 5-acetil-2H-pirazol-3-carboxílico (4 μ g, 0,03 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió DIPEA (0,01 μ l, 0,07 μ mol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El disolvente se evaporó para producir el Compuesto 3, que se usó sin purificación adicional.



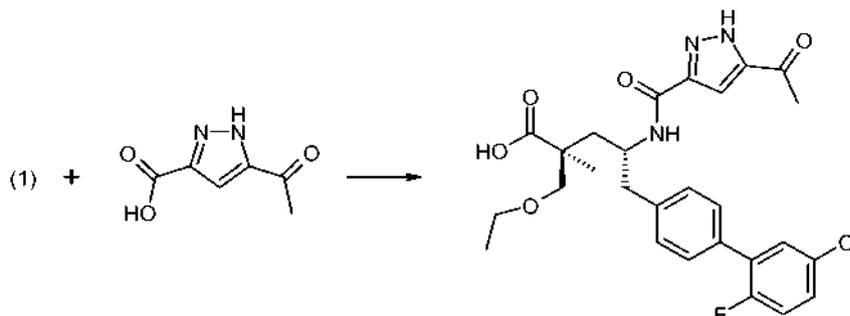
- 15 El Compuesto 3 (11 mg, 20 μ mol) se combinó con THF (1 ml) y NaOH 1 N (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió AcOH y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (2 mg). EM m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₇ClFN₃O₅, 516,16; encontrado 516.

8C: Ácido (2S,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-flurobifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metilpentanoico



- 25 Se combinó ácido (2S,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(5'-cloro-2'-flurobifenil-4-il)-2-etoximetil-2-metilpentanoico (220 mg, 445 μ mol) con MeCN (5 ml), seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla resultante se

agitó durante 10 minutos, después se concentró a presión reducida para producir el Compuesto 1.



- 5 Se combinó ácido 5-acetil-1H-pirazol-3-carboxílico (6,5 mg, 42 μmol) con HATU (16,1 mg, 42 μmol) y DMF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 minuto. El Compuesto 1 (20 mg, 51 μmol) predisoluto en DMF (0,5 ml) y DIPEA (22,2 μl , 127 μmol) se añadió después y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, retirando aproximadamente la mitad del disolvente. Se añadió AcOH al residuo, y el material se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (3,1 mg). EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_5$, 530,18; encontrado 531,2.

ENSAYO

- 15 Ensayos *in vitro* para la cuantificación de las potencias inhibitoras (CI_{50}) en NEP humana y de rata, y ACE humana

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

- 20 Extracción de la actividad de NEP de riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de los riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Los riñones enteros se lavaron en suero salino tamponado con fosfato (PBS) frío y se introdujeron en tampón de lisis enfriado en hielo (Triton X-114 al 1 %, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 50 mM, pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) a una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron sobre hielo usando un triturador de tejidos manual politrón. Los homogenizados se centrifugaron a 1000 x g en un rotor de cabezal oscilante durante 5 minutos a 3 °C. El sedimento se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis enfriado en hielo y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. Después, se dispusieron en capas las muestras (15-20 ml) sobre 25 ml de tampón amortiguador enfriado en hielo (sacarosa al 6 % p/v, Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06 %), se calentaron a 37 °C durante 3-5 minutos y se centrifugaron a 1000 x g en un rotor de cabezal oscilante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se eliminaron por aspiración, dejando un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración del 50 % y se almacenaron las muestras a -20 °C. Las concentraciones de proteína se cuantificaron un sistema de detección BCA con albúmina sérica bovina (BSA) como patrón.

- 35 Ensayos de inhibición enzimática

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

45 Los ensayos se efectuaron en placas opacas blancas de 384 pocillos a 37 °C usando los sustratos de péptido fluorogénico a una concentración de 10 μM en tampón de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de polioxietilenglicol sorbitano (Tween-20) al 0,01 %, ZnSO_4 10 mM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01 %, ZnSO_4 1 μM). Se usaron las enzimas respectivas a concentraciones que dieron como resultado una proteólisis cuantitativa de 1 μM de sustrato después de 20 minutos a 37 °C.

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

55

ES 2 615 275 T3

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

$$5 \quad V = V_0/[1 + (I/K)]$$

donde v es la velocidad de reacción, v_0 es la velocidad de reacción sin inhibir, I es la concentración inhibidora y K es la constante de inhibición aparente.

- 10 Se ensayaron los compuestos de fórmula I' donde R^a y R^b son H en este ensayo y se observó que tenían un valor de pK_i en NEP humana de $\geq 9,0$. Se halló que los siguientes compuestos tenían valores de pK_i en NEP humana como los que siguen:

Ej.	pK_i
1A	n.d.
1B	n.d.
1C	n.d.
1D	> 9,0
1E	> 9,0
1F	> 9,0
1G	n.d.
1H	n.d.
1I	8,5-9,0
1J	8,5-9,0
2A	8,5-9,0
2B	> 9,0
2C	> 9,0
2D	> 9,0
2E	8,5-9,0
2F	> 9,0
2G	> 9,0
2H	8,0-8,5
2I	n.d.
Ej.	pK_i
2J	8,5-9,0
2K	> 9,0
2L	> 9,0
2M	> 9,0
2N	> 9,0
2O	> 9,0
2P	> 9,0
2Q	8,5-9,0
2R	> 9,0
2S	8,0-8,5

Los demás compuestos no se ensayaron (n.d.) ya que no se esperaba actividad en este ensayo *in vitro*; sin embargo, basándose en la actividad de las formas activas, se espera que los correspondientes profármacos tengan actividad en NEP *in vivo*.

5 Se ensayaron el compuesto de fórmula I' donde R³ es H y R^b es F (Ejemplo 3A) y el compuesto de fórmula I' donde R³ es F y R^b es H (Ejemplo 3B) en este ensayo y se observó que tenían un valor de pK_i en NEP humana de ≥ 9,0. Basándose en la actividad de estas formas activas, se espera que los correspondientes profármacos de los compuestos tengan actividad en NEP *in vivo*.

10 El compuesto de fórmula II donde R³ es F, R^b es H, R² es H, y R⁷ es H (Ejemplo 4A) se ensayó en este ensayo y se observó que tenía un valor de pK_i en NEP humana de ≥ 9,0. Basándose en la actividad de esta forma activa, se espera que los correspondientes profármacos de los compuestos tengan actividad en NEP *in vivo*. Se halló que los siguientes compuestos tenían también valores de pK_i en NEP humana:

Ej.	pK _i
4B	≥ 9,0
4C	≥ 9,0

15 El compuesto de fórmula IIIa, donde R³ es F, R^b es H, R² es H, y R⁷ es H (Ejemplo 5A), y los compuestos de fórmula IIIb, donde R³ es F, R^b es H, R² es H, y R⁷ es H (Ejemplo 5B) se ensayaron en este ensayo y se observó que tenían un valor de pK_i en NEP humana de ≥ 9,0. Basándose en la actividad de estas formas activas, se espera que los correspondientes profármacos de los compuestos tengan actividad en NEP *in vivo*. Además, se halló que los siguientes compuestos tenían también valores de pK_i en NEP humana:

20

Ej.	pK _i
5C	≥ 9,0
5D	≥ 9,0

25 El compuesto de fórmula V, donde R^a es H, R^b es Cl, R² es H, R³ es -OCH₃, y R⁷ es H (Ejemplo 6A) y el compuesto de fórmula V' (donde R³ y R^b son H y R³ es -OH; Ejemplo 6D) se ensayaron en este ensayo y se observó que tenían un valor de pK_i en NEP humana de ≥ 9,0. Basándose en la actividad de estas formas activas, se espera que los correspondientes profármacos de los compuestos tengan actividad en NEP *in vivo*. Además, se halló que los siguientes compuestos tenían también valores de pK_i en NEP humana:

Ej.	pK _i
6B	7,0-8,0
6C	n.d.
Ej.	pK _i
6E	n.d.
6F	n.d.
6G	≥ 9,0
6H	≥ 9,0
6I	≥ 9,0
6J	≥ 9,0
6K	8,5-9,0
6L	≥ 9,0
6M	≥ 9,0
6N	≥ 9,0
6O	≥ 9,0

Los demás compuestos o no se ensayaron o no mostraron actividad en este ensayo *in vitro* (n.d.) ya que no se podría esperar actividad; sin embargo, basándose en la actividad de las formas activas, se espera que los profármacos correspondientes tengan actividad de NEP *in vivo*.

- 5 Se ensayaron compuestos de fórmula VI en este ensayo y se observó que tenían valores de pK_i en NEP humana como los siguientes:

Ej.	pK_i
7A	$\geq 9,0$
7B	$\geq 9,0$
7C	$\geq 9,0$
7D	8,5-9,0
7E	$\geq 9,0$
7F	$\geq 9,0$

- 10 Basándose en la actividad de estas formas activas, se espera que los correspondientes profármacos de los compuestos tengan actividad en NEP *in vivo*.

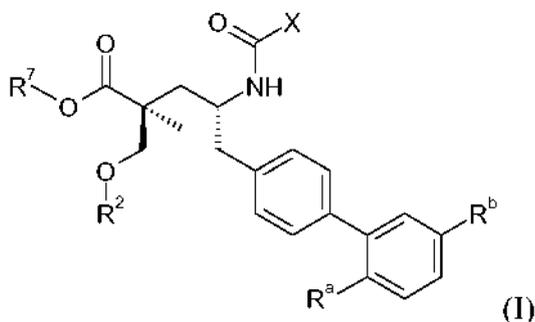
Se ensayaron compuestos de fórmula VII en este ensayo y se observó que tenían valores de pK_i en NEP humana como los siguientes:

Ej.	pK_i
8A	$\geq 9,0$
8B	8,5-9,0
8C	$\geq 9,0$

- 15 Basándose en la actividad de esta forma activa, se espera que los correspondientes profármacos de los compuestos tengan actividad en NEP *in vivo*.

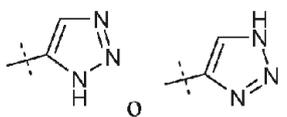
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



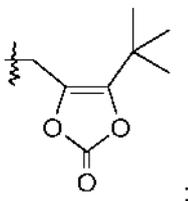
5 donde

(i) X es

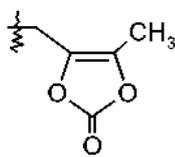


10 y

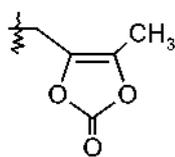
15 (a) R^a y R^b son H; R² es H; y R⁷ se selecciona entre -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₆CH₃, y



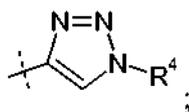
20 o R² es -alquilo C₁₋₆ o -C(O)-alquilo C₁₋₆, y R⁷ es H; o
 (b) R³ se selecciona entre -CH₃, -OCH₃, y Cl y R^b es H; o R³ se selecciona entre H, -CH₃, Cl, y F, y R^b es Cl; o
 R^a es H y R^b se selecciona entre -CH₃ y -CN; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -
 CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-
 ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y



25 o
 (c) R³ es H y R^b es F; o R³ es F y R^b es H; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y
 -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; y R⁷ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -
 CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-
 ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

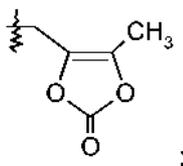


35 (ii) X es

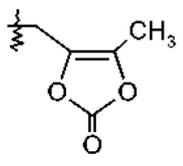


y

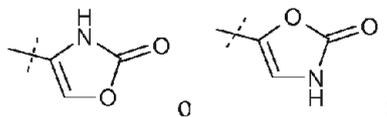
- 5 (a) R^a es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^4 se selecciona entre $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y -alquilo C_{1-4} ; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y



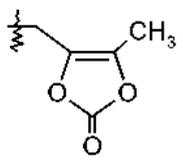
- 10 o
 15 (b) R^a es F y R^b es H; R^2 es H; R^4 es $-OH$; y R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y



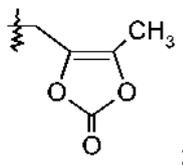
- 20 o
 (iii) X es



- 25 y
 (a) R^a es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

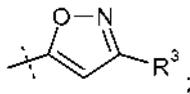


- 30 o
 35 (b) R^3 es F y R^b es H; R^2 es H; y R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

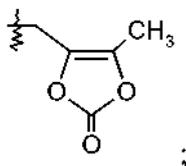


- o

(iv) X es

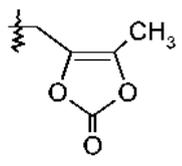
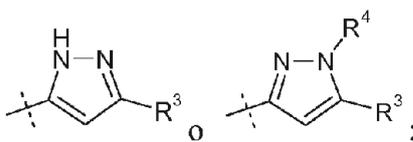


5 (a) R^a y R^b son H; R² se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R³ se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; y R⁷ es H; o
 (b) R³ se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R³ es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o
 R^a es F y R^b es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R³ se selecciona
 10 entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -
 CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-
 alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo
 C₀₋₆, y



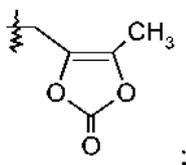
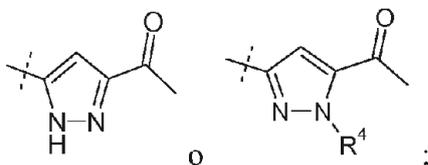
(v) X es

15
 R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b
 es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R³ se selecciona entre -OH, -
 20 OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C₁₋₄; R⁴ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, y fenilo; y R⁷ se selecciona entre H, -
 alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-
 alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-
 N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

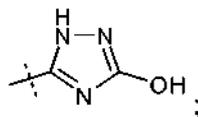


o
 (vi) X es

25
 R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b
 es Cl; R² se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R⁴ se selecciona entre H, -
 30 alquilo C₁₋₆, y fenilo; y R⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -
 CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-
 35 ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C₀₋₆, y

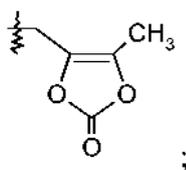


o
(vii) X es

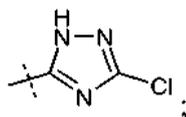


5 R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen C_{2-4} - $N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

10



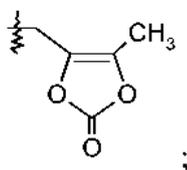
o
(viii) X es



15

20 R^a se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen C_{2-4} - $N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

20

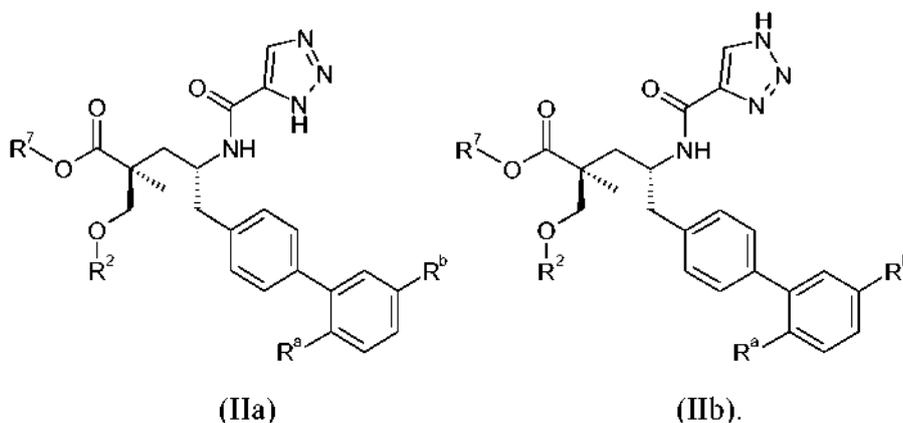


25

en el que cada R^c es independientemente H o -alquilo C_{1-3} ; cada R^d es independientemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H o $-CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula IIa o IIb:

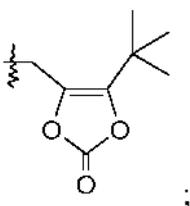


(IIa)

(IIb).

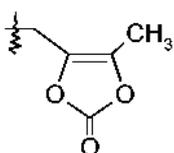
35

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^3 y R^b son H; y R^2 es H; y R^7 se selecciona entre $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, y



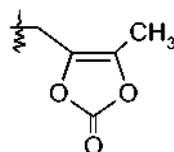
5 R^2 es -alquilo C_{1-6} o -C(O)-alquilo C_{1-6} , preferiblemente -CH₃, -CH₂CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, y -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, y R^7 es H.

10 4. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^3 se selecciona entre -CH₃, -OCH₃, y Cl y R^b es H; o R^3 se selecciona entre H, -CH₃, Cl, y F, y R^b es Cl; o R^a es H y R^b se selecciona entre -CH₃ y -CN; y R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e, y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C_{1-4} , -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} , -CHR^cOC(O)O-alquilo C_{2-4} , -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C_{2-4} -N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

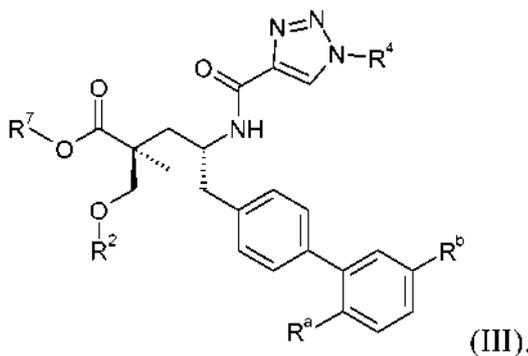


15 o R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , y -(CH₂)₂₋₃OR^e donde R^e es H o -CH₃, y R^7 es H.

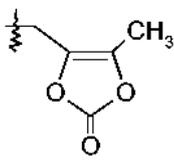
20 5. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^a es H y R^b es F; o R^a es F y R^b es H; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e, y R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C_{1-4} , -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} , -CHR^cOC(O)O-alquilo C_{2-4} , -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C_{2-4} -N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y



25 6. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula III:

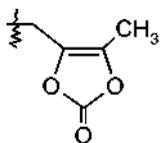


30 7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^3 es Cl y R^b es H; o R^3 es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₂₋₃OR^e, y -(CH₂)₂₋₃NR^eR^e; R^4 se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C_{1-4} ; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C_{1-4} , -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} , -CHR^cOC(O)O-alquilo C_{2-4} , -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -CH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃, -alquilen C_{2-4} -N(CH₃)₂, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y

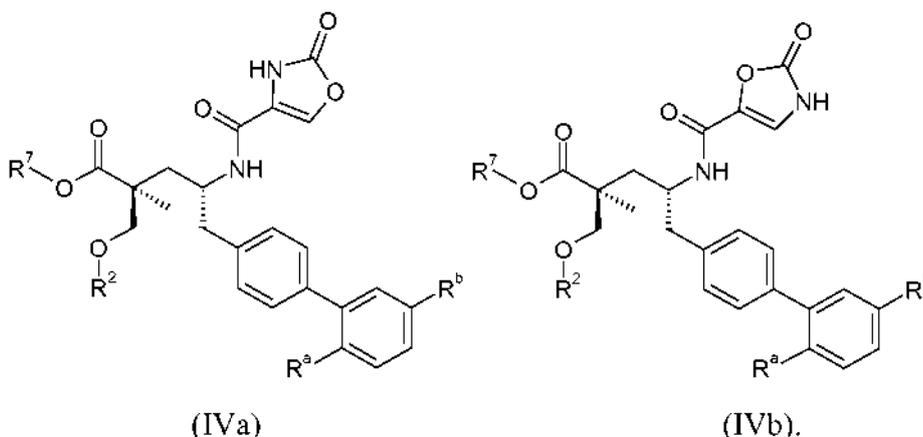


o donde R^a es F, R^b es Cl, R^2 es H, R^4 es $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$, y R^7 es H.

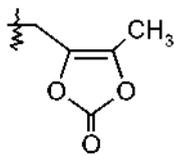
8. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^3 es F y R^b es H; R^2 es H; R^4 es $-OH$; y R^7 se selecciona entre $-alquilo C_{1-6}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquilo C_{1-4}$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}$, $-CHR^cOC(O)O-alquilo C_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, $-alquilen C_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-alquilenmorfolinilo C_{0-6}$, y



- 10 9. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula IVa o IVb:

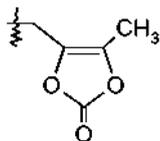


- 15 10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^3 es Cl y R^b es H; o R^a es H y R^b se selecciona entre Cl, F, $-CH_3$, y $-CN$; o R^a es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, $-alquilo C_{1-6}$, $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; y R^7 se selecciona entre H, $-alquilo C_{1-6}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquilo C_{1-4}$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}$, $-CHR^cOC(O)O-alquilo C_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, $-alquilen C_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-alquilenmorfolinilo C_{0-6}$, y

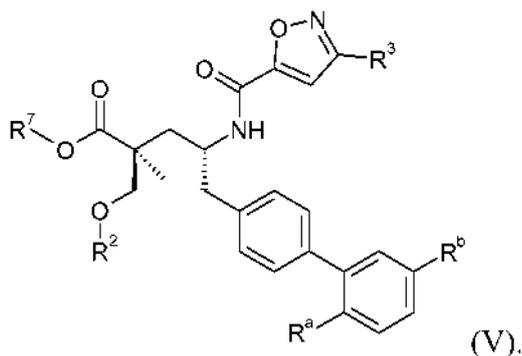


- 20 o donde R^3 es F, R^b es Cl, R^2 es H y R^7 es H.

- 25 11. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^3 es F y R^b es H; R^2 es H; y R^7 se selecciona entre $-alquilo C_{1-6}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquilo C_{1-4}$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}$, $-CHR^cOC(O)O-alquilo C_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, $-alquilen C_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-alquilenmorfolinilo C_{0-6}$, y

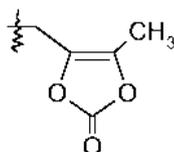


- 30 12. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula V:



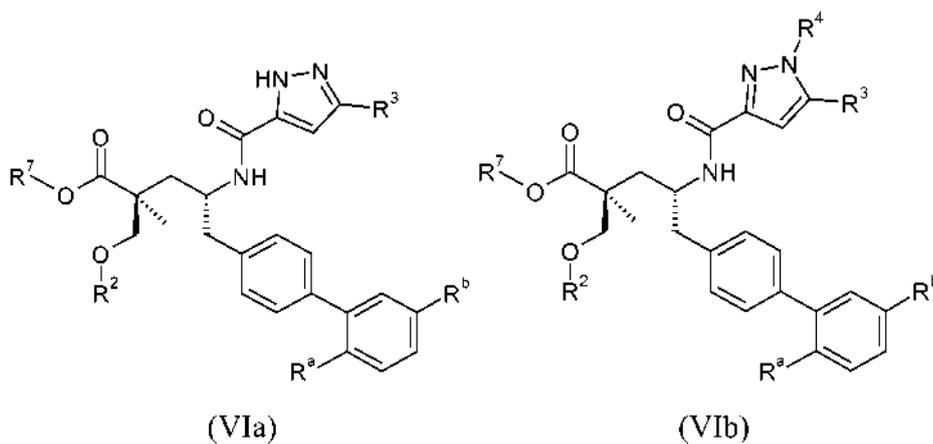
5 13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^a y R^b son H; R^2 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^3 se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C_{1-4} ; y R^7 es H; o donde R^a y R^b son H, R^2 es -CH₃, R^3 es -OH u -OCH₃, y R^7 es H.

10 14. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^3 se selecciona entre Cl y F y R^b es H; o R^3 es H y R^b se selecciona entre Cl, F, -CH₃, y -CN; o R^3 es F y R^b es Cl; R^2 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-3}OR^e$, y $-(CH_2)_{2-3}NR^eR^e$; R^3 se selecciona entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -alquilo C_{1-4} ; y R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-CHR^cOC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo C_{2-4} , $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, $-CH_2CH(NH_2)C(O)OCH_3$, -alquilen $C_{2-4}-N(CH_3)_2$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} , y



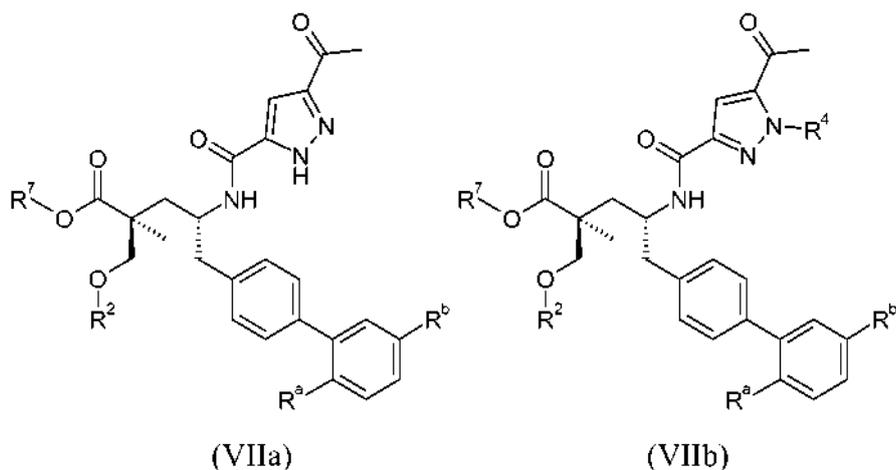
15 15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R^3 es H, R^b es Cl, R^2 es H, -CH₃, -CH₂CH₃ o $-(CH_2)_2OH$, R^3 es -OH u -OCH₃, y R^7 es H; o R^a es F, R^b es Cl, R^2 es H o -alquilo C_{1-6} , R^3 es -OH, -OCH₃ o -alquilo C_{1-4} , y R^7 es H.

20 16. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula VIa o VIb:



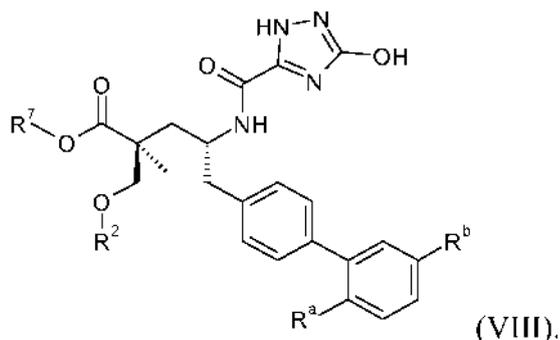
25 donde R^3 es H o F; R^b es Cl; R^2 es H o -alquilo C_{1-6} ; R^3 es -OCH₃, -OCH₂CH₃, o -alquilo C_{1-4} ; R^4 , si está presente, es H; y R^7 es H.

17. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula VIIa o VIIb:

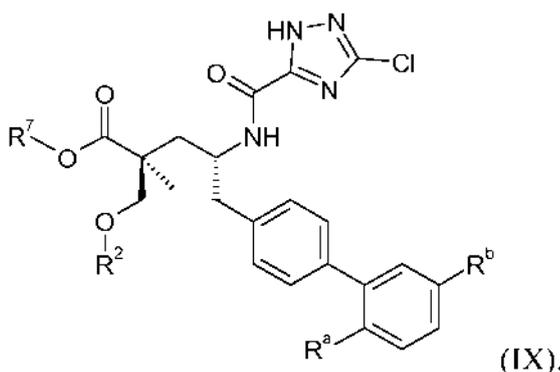


donde R³ es F, R^b es Cl, R² es H o -alquilo C₁₋₆, R⁴, si está presente, es H, y R⁷ es H.

5 18. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula VIII:



10 19. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula IX:



15 20. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-etoximetil-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]-2-metilpentanoico.

21. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que además comprende opcionalmente un agente terapéutico adicional.

20 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona entre antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor α -adrenérgico, antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico, agonistas del receptor β_2 -adrenérgico, antagonistas del receptor β -adrenérgico/antagonistas del receptor α_1 de acción dual, degradadores de los productos finales de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la
25 enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de acción dual de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores de la enzima convertidora de angiotensina 2, vacunas de

- angiotensina II, anticoagulantes, agentes anti-diabéticos, agentes antidiarréicos, agentes anti-glaucoma, agentes anti-lípidos, agentes anti-nociceptivos, agentes anti-trombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁/inhibidores de neprilisina de acción dual y bloqueantes del receptor de angiotensina multifuncionales, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, 5 diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HGM-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógeno, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptido natriurético, inhibidores de neprilisina, donantes de óxido nítrico, 10 agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil d-aspartato, agonistas del receptor de opioides, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes de los canales de sodio, estimulantes y activadores de la guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina, y combinaciones de los mismos.
- 15 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en la que el agente terapéutico es un antagonista del receptor AT₁.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso en terapia.
- 20 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, para su uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal.