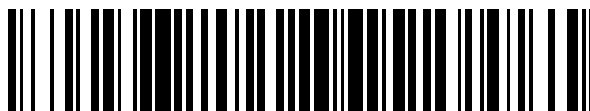


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 600**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 231/18</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01) <b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)	
<b>C07D 249/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 253/08</b>	(2006.01)	
<b>C07D 261/18</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4192</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2013 PCT/US2013/044546**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184934**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013 E 13729232 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2864292**

54 Título: **Inhibidores de neprilisina**

30 Prioridad:

**08.06.2012 US 201261657229 P**  
**07.03.2013 US 201361773969 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.09.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUGHES, ADAM y**  
**FLEURY, MELISSA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 632 600 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 INVENCION

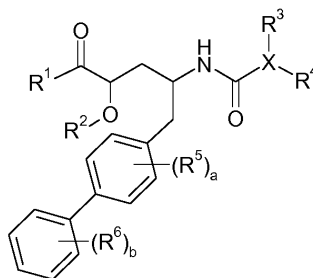
CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que se metabolizan *in vivo* a compuestos que tienen actividad como inhibidores de neprilisina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Procesos y productos intermedios para preparar estos compuestos y métodos para usar estos compuestos para tratar enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y enfermedad renal.

15 ESTADO DE LA TÉCNICA

El documento US 2010/305145 describe inhibidores de neprilisina.

20 La publicación de patente de los Estados Unidos No. 2012/0157383 asignada de manera común, presentada el 14 de diciembre de 2011, a Gendron et al. al., describe nuevos compuestos que tienen actividad como inhibidores de neprilisina. En particular, se describen los compuestos del género:

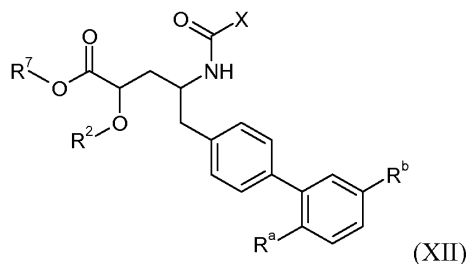


25 Dependiendo de las variables, los compuestos dentro de este género pueden denominarse como activos o como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para generar la forma activa del compuesto.

30 A pesar de estos compuestos, sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos y profármacos dentro de este género que tienen diferentes propiedades metabólicas y de escisión. Por ejemplo, sigue existiendo la necesidad de compuestos activos y/o compuestos profármacos que tienen una absorción oral mejorada y por compuestos profármacos que experimentan una rápida escisión para formar el compuesto activo. Esta invención se dirige a esa necesidad.

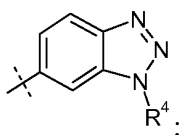
SUMARIO DE LA INVENCION

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



40 donde:

(i) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es

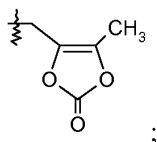


45

y

$R^2$  es H,  $R^4$  es -OH, y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileno  $\text{C}_{2-4}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

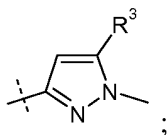
5



o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de -O-bencilo,  $-\text{OCHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ , y  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $R^7$  se selecciona de H y  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ,  $R^4$  es -OH, y  $R^7$  es H; o

10

(ii)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es

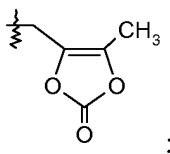


15

y

$R^2$  es H,  $R^3$  es -OH y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileno  $\text{C}_{2-4}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

20

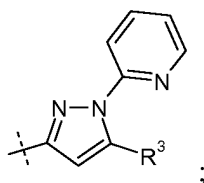


o  $R^3$  se selecciona de  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})$ -fenilo,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ , y  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ,  $R^3$  es -OH, y  $R^7$  es H; o

25

(iii)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es

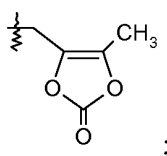
30



y

$R^2$  es H,  $R^3$  es -OH y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileno  $\text{C}_{2-4}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

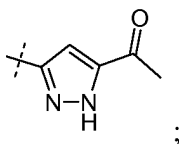
35



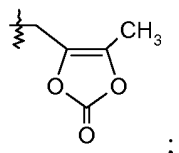
40

o  $R^2$  es H,  $R^3$  se selecciona de  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})$ -fenilo,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ , y  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ,  $R^3$  es  $-\text{OH}$ , y  $R^7$  es H; o

5 (iv)  $R^a$  es F;  $R^b$  es Cl; X es

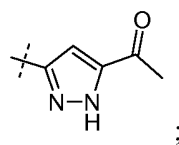


10 y  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -ciclohexilo, -alquilenos  $\text{C}_{2-4}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

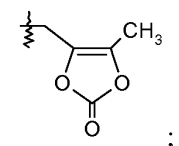


15 o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ , y  $R^7$  es H; o

20 (v)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es

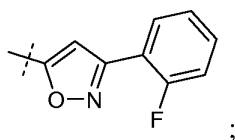


25 y  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -ciclohexilo, -alquilenos  $\text{C}_{2-4}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

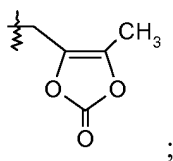


30 o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ , y  $R^7$  es H; o

35 (vi)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es



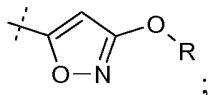
40 y  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -ciclohexilo, -alquilenos  $\text{C}_{2-4}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y



o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o

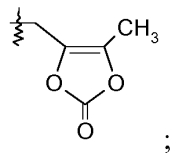
5

(vii) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es



R es H o -CH<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y

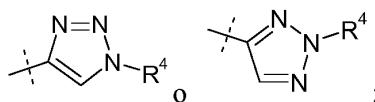
15



o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o

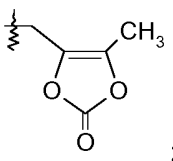
20

(viii) R<sup>a</sup> es F; R<sup>b</sup> es Cl; X es



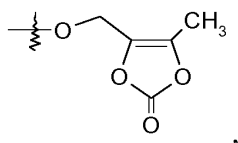
y R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y

30



o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -O-bencilo, -OCHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> y

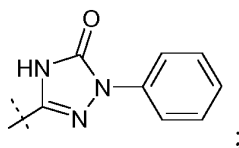
35



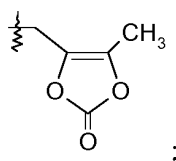
y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H; o

40

(ix) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es

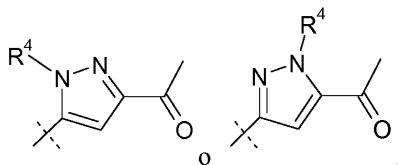


5 y  
R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -  
CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -  
CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -  
10 CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



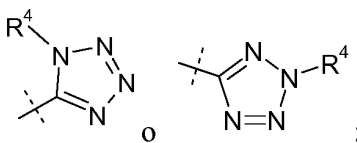
o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es  
H; o

15 (x) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es H; X es



20 y  
R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -  
CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-  
alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-  
alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -  
25 CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-  
NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o -  
CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

30 (xi) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es



35 y  
R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, y R<sup>7</sup> se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -  
CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -  
CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -  
CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-  
NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>,  
-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o -  
40 CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo,  
o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45

La presente invención proporciona compuestos que se metabolizan *in vivo* a compuestos que se ha encontrado que poseen actividad de inhibición de la enzima neprilisina (NEP). Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para el tratamiento de pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo la enzima NEP o aumentando los niveles de sus sustratos peptídicos. Por lo tanto, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

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

Aún otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos útiles para preparar compuestos de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o de base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

La invención encuentra 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, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal. La invención también encuentra 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 una herramienta de investigación. Otros aspectos y realizaciones de la invención se divulgan aquí.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Al describir los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen las formas plurales correspondientes a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significa que puede haber elementos adicionales diferentes a los enumerados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, y así sucesivamente, utilizados en la presente memoria deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique otra cosa. Por consiguiente, los números aquí expuestos son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debe por lo menos interpretarse a la luz de los dígitos significativos reportados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otro modo, tales grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, que significa 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.

Como se usa aquí, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y es utilizada de la misma forma que se utiliza el término "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que todas las formas estereoisómeras y tautómeras están comprendidas, a menos que se indique lo contrario.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede ser incorporado en una composición y administrado a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación, e incluyen los materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos para un determinado régimen de dosificación). 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 destinados a la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto una fracción básica, tal como una amina, piridina o imidazol, como una fracción ácida tal como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" como se usa en la presente memoria. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre,

férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales 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 derivadas de los ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables los incluyen sales de ácidos hidroxilo 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, benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ácidos ascórbico, dicarboxílico (por ejemplo, ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucorónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-tolueno-sulfónico) y ácido xinafóico.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" pretende significar un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el cuerpo en condiciones fisiológicas, por ejemplo, por procedimientos metabólicos normales. Tales compuestos pueden no necesariamente poseer actividad farmacológica con NEP, pero pueden ser administrados oralmente o parenteralmente y después se metabolizan en el cuerpo para formar un compuesto que es farmacológicamente activo con NEP.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesite, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. 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 necesario para mantener la presión arterial normal. Por otra parte, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no necesariamente ser 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 "tratamiento" tal como se usa en la presente memoria significa que el tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que incluye uno o más de lo siguiente: (a) prevenir que se presente la enfermedad o condición médica, es decir, prevenir la reaparición de la enfermedad o condición médica o tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o condición médica; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) supresión de la enfermedad o condición médica, es decir, retardar o detener el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratamiento de la hipertensión" incluiría la prevención de la hipertensión, mejorar de la hipertensión, suprimir la hipertensión y aliviar los síntomas de hipertensión (por ejemplo, bajar la presión arterial). El término "paciente" pretende incluir a aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de la enfermedad o que se están tratando en la actualidad para la prevención o tratamiento de enfermedades específicas, así como sujetos de prueba en los que el compuesto cristalino se está evaluando o se utiliza en un ensayo, por ejemplo, un modelo animal.

Todos los demás términos utilizados en la presente memoria pretenden tener su significado ordinario tal como lo entienden los expertos en la técnica a la cual pertenecen.

El compuesto de la invención contiene uno o más centros quirales y, por lo tanto, estos compuestos pueden ser preparado y utilizado en diversas formas estereoisómeras. En algunas realizaciones, con el fin de 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 forma estereoisómera que tiene 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 con estereoisómeros, y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando se representa una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los posibles estereoisómeros están abarcados por dicha estructura. De forma similar, cuando se muestra o se menciona en el presente documento un estereoisómero particular, los expertos en la técnica entenderán que cantidades menores de otros estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones de la invención a menos que se indique lo contrario, siempre que la utilidad de la composición como un todo no se elimina por la presencia de tales otros isómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener



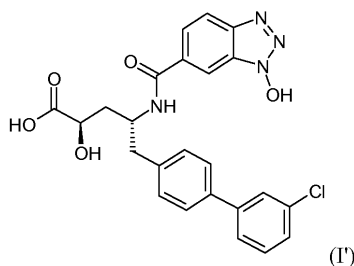
por numerosos métodos que son bien conocidos en la técnica, incluyendo la cromatografía quiral usando una fase o soporte estacionario quiral adecuado, o convirtiéndolos químicamente en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, y luego regenerando el estereoisómero original.

- 5 Adicionalmente, cuando sea aplicable, todos los isómeros cis-trans o E/Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y topoisoméricas de los compuestos de la invención están incluidas dentro del alcance de la invención a menos que se especifique lo contrario.

10 Los compuestos de la invención, así como los compuestos utilizados en su síntesis, pueden incluir también compuestos marcados isotópicamente, es decir, cuando uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, incluyen, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{18}\text{F}$ . De particular interés son los compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono 14 que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de distribución en el tejido; compuestos de la invención enriquecidos en deuterio especialmente en un sitio de metabolismo que resulta, por ejemplo, en compuestos que tienen mayor estabilidad metabólica; y compuestos de fórmula I enriquecidos en un positrón que emite isótopos, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de Topografía de emisión de positrones (PET).

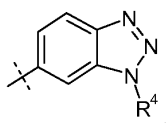
20 La nomenclatura aquí utilizada para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los ejemplos de la presente invención. Esta nomenclatura se ha derivado utilizando el software AutoNom comercialmente disponible (MDL, San Leandro, California).

25 La publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383 divulga específicamente el ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico, que está representado por la fórmula I':

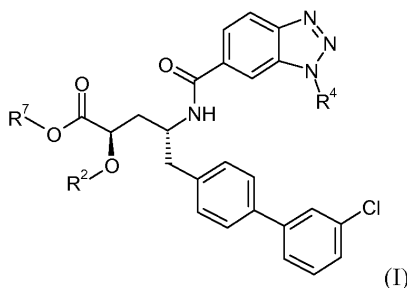


30 En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula I'. La publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383 también describe el éster etílico profármaco del compuesto de fórmula I.

35 Un aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula I'. Estos profármacos están representados por la fórmula XII, en la que  $\text{R}^a$  es H,  $\text{R}^b$  es Cl, y X es:

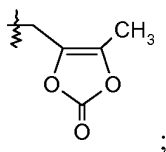


40 En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula I:



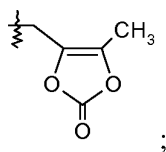
donde  $\text{R}^2$  es H,  $\text{R}^4$  es -OH, y  $\text{R}^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-}^3\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -

CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



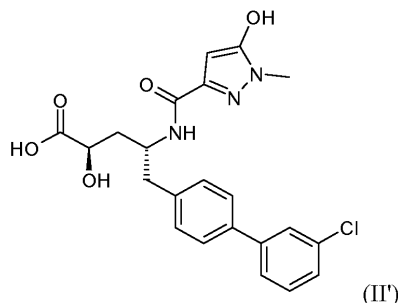
5 o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -O-bencilo, -OCHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> se selecciona de H y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En una realización particular de los compuestos de Fórmula I, R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>, bencilo, y



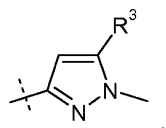
20 o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se selecciona de H y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -OCH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -O-bencilo y R<sup>7</sup> es H.

25 El compuesto ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazoli-3-carbonil)amino]pentanoico está también específicamente divulgado en la publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383, y se representa por la fórmula II':

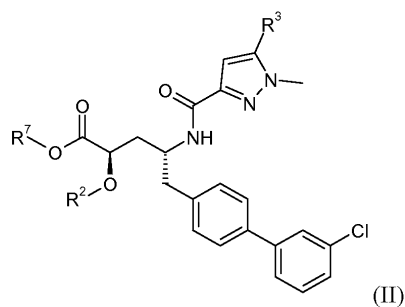


30 En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula II'. La publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383 también divulga el profármaco de éster isobutílico del compuesto de fórmula II'.

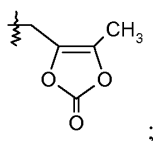
Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula II'. Estos profármacos están representados por la fórmula XII, en la que R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



35 En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula II:



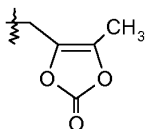
5 donde R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



10 o R<sup>3</sup> se selecciona de -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)-fenilo, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

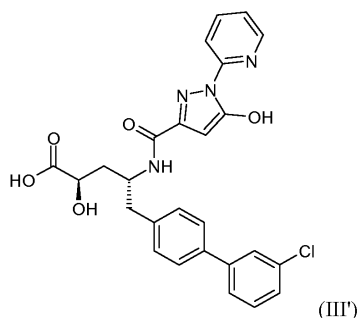
15

En una realización particular de los compuestos de Fórmula II, R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, bencilo, y



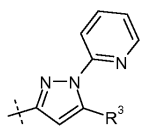
20 El compuesto ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico está también específicamente divulgado en la publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383, y está representado por la fórmula III':

25

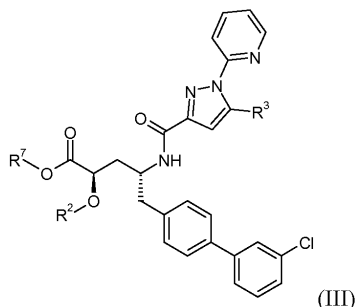


30 En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula III'.

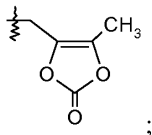
Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula III'. Estos profármacos están representados por la fórmula XII, en la que R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula III:



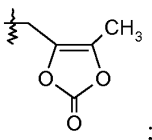
- 5 donde R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



- 10 o R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> se selecciona de -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)-fenilo, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15

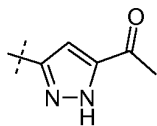
En una realización particular de los compuestos de Fórmula III, R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y

20



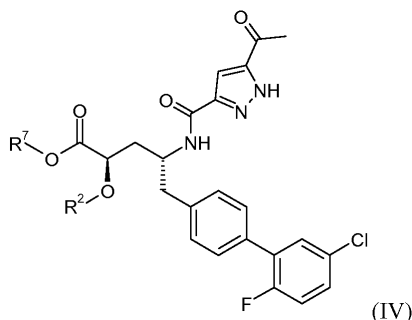
- 25 donde R<sup>d</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización de los compuestos de Fórmula III, R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H. En aún otra realización de los compuestos de Fórmula III, R<sup>2</sup> es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula XII, donde R<sup>a</sup> es F, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



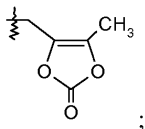
30

En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula IV:



donde  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileo  $\text{C}_{2-4}$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

5

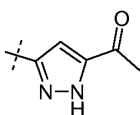


o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ , y  $R^7$  es H; donde cada  $R^c$  es independientemente H o -alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; cada  $R^d$  es independientemente H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, o bencilo; y cada  $R^e$  es independientemente H, -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

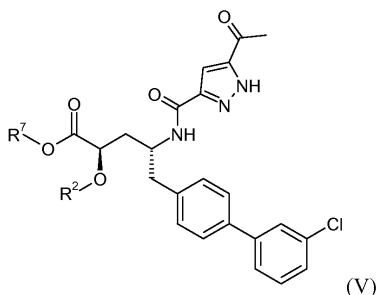
En una realización particular de los compuestos de Fórmula IV,  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona entre H y  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula XII, en la que  $R^a$  es H,  $R^b$  es Cl, y X es:



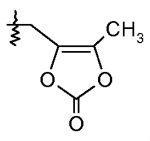
En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula V:

20



donde  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileo  $\text{C}_{2-4}$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

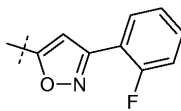
25



o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ , y  $R^7$  es H; donde cada  $R^c$  es independientemente H o -alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; cada  $R^d$  es independientemente H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, o bencilo; y cada  $R^e$  es independientemente H, -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

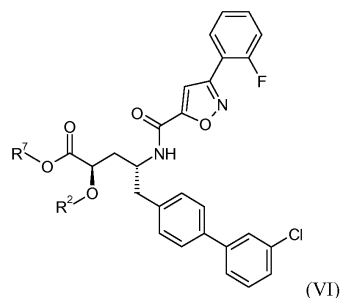
35 En una realización particular de los compuestos de fórmula V,  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona entre H y  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula XII, en la que  $R^a$  es H,  $R^b$  es Cl y X es:

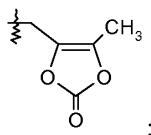


40

En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula VI:



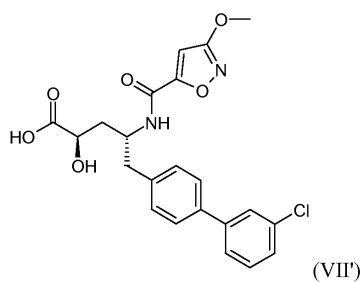
- 5 donde R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-ciclohexilo, -alquileo C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



- 10 o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15

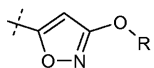
En una realización particular de los compuestos de Fórmula VI, R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>.

- 20 El compuesto ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico está también específicamente divulgado en la publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383, y está representado por la fórmula VII':

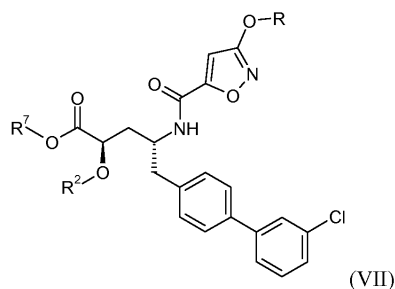


- 25 En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula VII'.

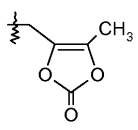
- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula VII'. Estos profármacos están representados por la fórmula XII, en la que R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



- 35 donde R es H o -CH<sub>3</sub>. En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula VII:

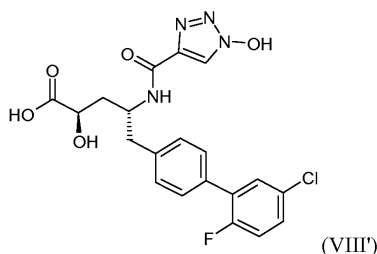


- 5 donde R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



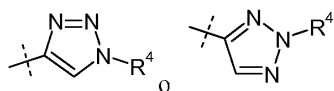
- 10 o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 En una realización particular de los compuestos de Fórmula VII, R es -CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> es H, y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>.

- 20 El compuesto ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico es también específicamente divulgado en la publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383, y está representado por la fórmula VIII':

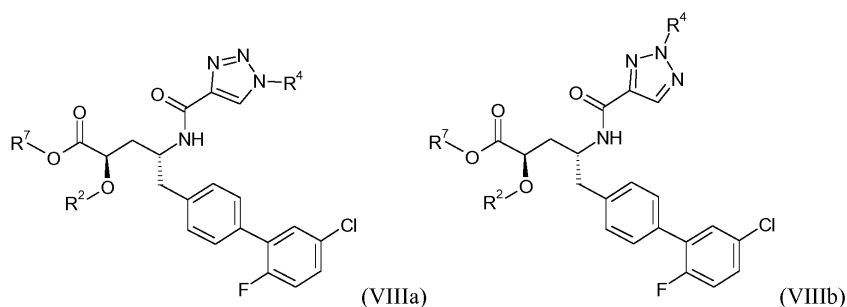


- 25 En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula VIII'. La publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383 también se divulgan los profármacos de éster isopropílico, éster etílico, éster isobutílico, y éster heptílico del compuesto de fórmula VIII'.

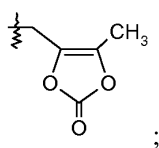
- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula VIII'. Estos profármacos se representan por la fórmula XII, donde R<sup>a</sup> es F, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



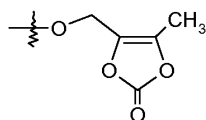
- 35 En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula VIIIa o VIIIb:



- 5 donde  $R^2$  es H,  $R^4$  es -OH, y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileno  $\text{C}_{2-4}$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y

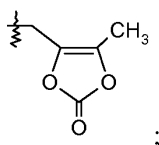


- 10 o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y

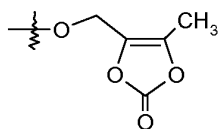


- 15 y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ,  $R^4$  es -OH, y  $R^7$  es H; donde cada  $R^c$  es independientemente H o -alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; cada  $R^d$  es independientemente H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, o bencilo; y cada  $R^e$  es independientemente H, -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 En una realización particular de los compuestos de Formula VIIIa y VIIIb,  $R^2$  es H,  $R^4$  es -OH y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y



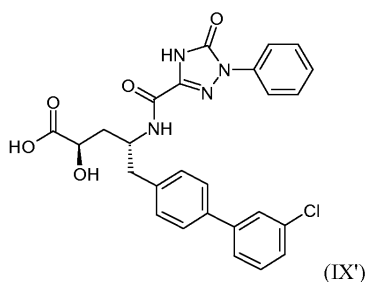
- 25 o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y



- 30 y  $R^7$  es H.

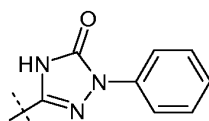
- 35 El compuesto ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico se divulga también específicamente en la publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383, y está representado por la fórmula IX':



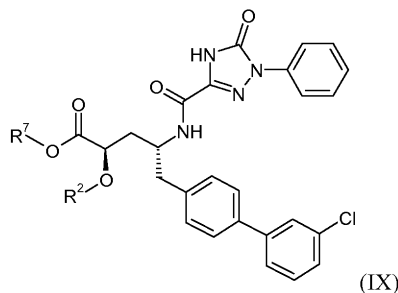


En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula IX'.

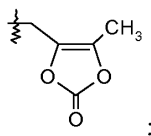
Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula IX'. Estos profármacos se representan por la fórmula XII, en la que R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula IX:



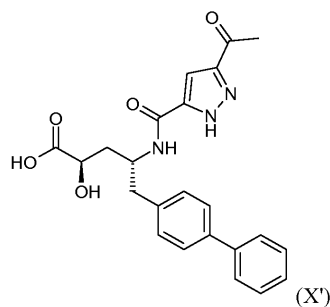
donde R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

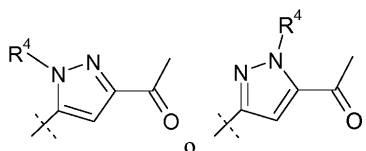
En una realización particular de los compuestos de Fórmula IX, R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>.

El ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico se describe también específicamente en la publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383, y está representado por la fórmula X':

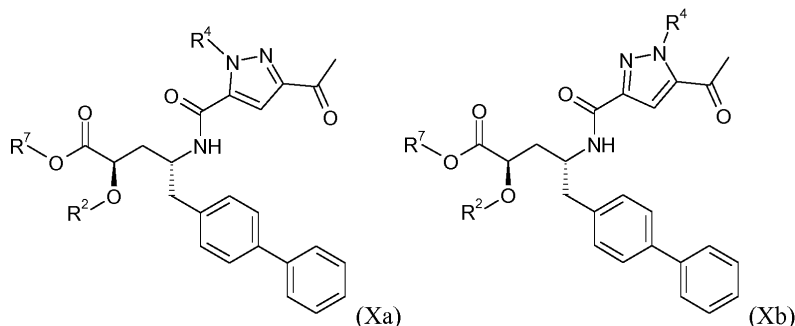


En una realización, se hace referencia a este compuesto como la forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula X'. La publicación de la patente estadounidense No. 2012/0157383 también divulga los profármacos de éster etílico, éster butílico, éster metoxietílico, éster de medoxomilo, éster de mofetilo y éster de metanosulfonietilo del compuesto de fórmula X'.

Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula X'. Estos profármacos están representados por la fórmula XII, en la que R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es H y X es:



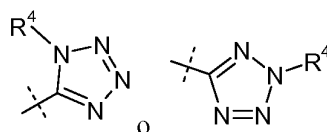
En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula Xa o Xb:



donde R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son H, y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1,4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2,4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2,4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

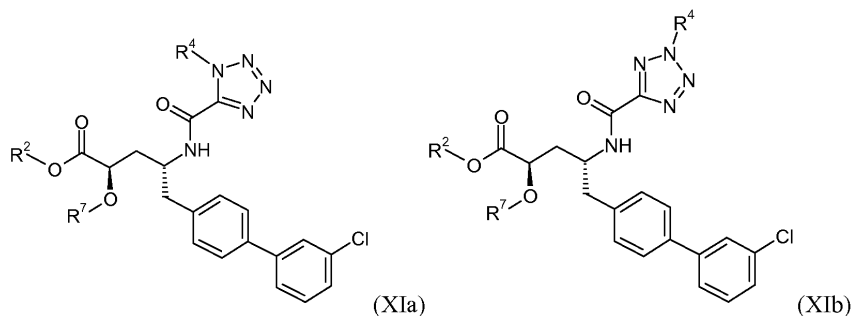
En una realización particular de los compuestos de Fórmula Xa y Xb, R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-OP(O)(OH)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización de los compuestos de Fórmula Xa y Xb, R<sup>2</sup> es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula XII, en la que R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es Cl, y X es:



35

En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula XIa o XIb:



5 donde  $R^2$  y  $R^4$  son H, y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, -alquileo  $\text{C}_{2-4}$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y bencilo; o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ , y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ ,  $R^4$  es H, y  $R^7$  es H; o  $R^2$  es H,  $R^4$  es  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$  o  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ , y  $R^7$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; o  $R^2$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ,  $R^4$  es H, y  $R^7$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; y donde cada  $R^c$  es independientemente H o -alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; cada  $R^d$  es independientemente H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , fenilo, o bencilo; y cada  $R^e$  es independientemente H, -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10  
15 En una realización particular de los compuestos de Fórmula XIa y XIb,  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^7$  son H. En otra realización de los compuestos de Fórmula XIa y XIb,  $R^2$  y  $R^4$  son H, y  $R^7$  es  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ .

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

20 Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos generales, los procedimientos establecidos en los Ejemplos, o mediante el uso otros métodos, reactivos y materiales de partida que son conocidos por los expertos en la técnica. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención pueden prepararse de manera similar usando los mismos métodos o similares o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan condiciones típicas o preferidas del procedimiento (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), se pueden usar también otras condiciones de proceso a menos que se establezca otra cosa. En algunos casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y no se midió la temperatura real. Se entiende que la temperatura ambiente puede considerarse como una temperatura dentro del intervalo comúnmente asociado con la temperatura ambiente en un entorno de laboratorio, y estará típicamente en el intervalo de aproximadamente  $18^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ . En otros casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y se midió y registró la temperatura real. Aunque las condiciones óptimas de reacción variarán típicamente dependiendo de varios parámetros de reacción tales como los reactivos particulares, los disolventes y las cantidades utilizadas, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente una reacción adecuada utilizando procedimientos de optimización de rutina.

40 Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales o deseados para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidos en la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores diferentes de los ilustrados en los procedimientos descritos en la presente memoria, si se desea. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, son descritos en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, New York, 2006, y las referencias citadas allí.

50 Los grupos protectores de carboxilo son adecuados para prevenir reacciones no deseadas en un grupo carboxilo, y los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, t-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM). Los grupos protectores de amino son adecuados para prevenir reacciones no deseadas en un grupo amino, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, t-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS) y t-butildimetilsililo (TBDMS).

Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándar para eliminar los grupos protectores y pueden variar dependiendo del grupo que se utilice. Por ejemplo, el hidróxido de sodio o de litio se usa comúnmente cuando el grupo protector de carboxilo es metilo, un ácido tal como TFA o HCl (por ejemplo, HCl 4,0 M en 1,4-dioxano) cuando el carboxilo es etilo o t-butilo, y se puede usar  $H_2/Pd/C$  cuando el grupo protector de carboxi es bencilo. Un grupo BOC protector de amino puede eliminarse usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo Cbz protector de amino puede eliminarse empleando condiciones de hidrogenación catalítica tales como  $H_2$  (1 atm) y Pd al 10%/C en un disolvente alcohólico (" $H_2/Pd/C$ ").

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 nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi y trifluoroacetoxi.

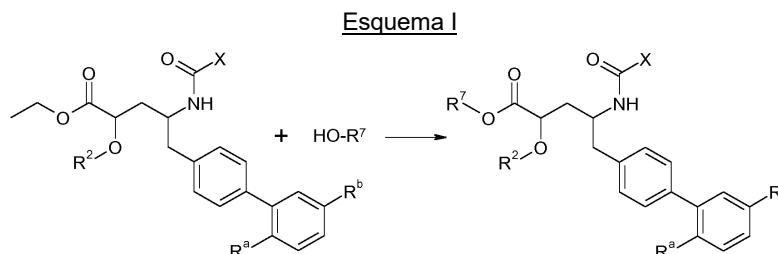
Las bases adecuadas para uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, trietilamina ( $Et_3N$ ), piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio e hidruros metálicos.

Los diluyentes o disolventes inertes adecuados para 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), dimetil sulfoxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo ( $CHCl_3$ ), tetracloruro de carbono ( $CCl_4$ ), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua, éter dietílico y acetona.

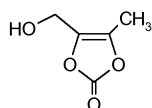
Los reactivos de acoplamiento adecuados ácido carboxílico/amina incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de N,N,N', N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU),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

Todas las reacciones se llevan a cabo típicamente a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78°C a 100°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden controlar mediante el uso de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento cromatografía (HPLC), y/o LCMS hasta su terminación. Las reacciones pueden completarse en minutos, o pueden tomar horas, típicamente de 1-2 horas y hasta 48 horas. Una vez terminadas, la mezcla o producto de reacción resultante puede ser adicionalmente tratada para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o producto de reacción puede ser sometido a uno o más de los procedimientos siguientes: concentración o partición (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc,  $CHCl_3$ , DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con solución acuosa saturada de NaCl,  $NaHCO_3$  acuoso saturado,  $Na_2CO_3$  (5%),  $CHCl_3$  o NaOH 1M); secado (por ejemplo, sobre  $MgSO_4$ , sobre  $Na_2SO_4$ , o al vacío); filtración; cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc y hexanos); siendo concentrados (por ejemplo, al vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa o cristalización).

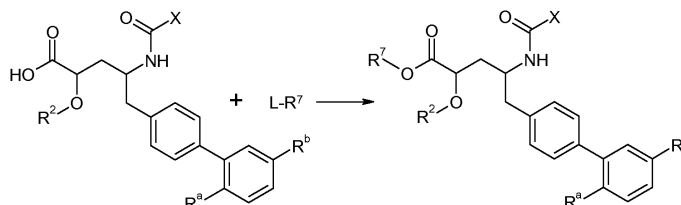
A modo de ilustración, los compuestos de la invención, así como sus sales, se pueden preparar como se muestra en los Esquemas I-IV.



El Esquema I es una reacción de transesterificación. Generalmente, esta reacción implica hacer reaccionar el éster con calor, el alcohol deseado ( $HO-R^7$ ) y un catalizador ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico. Los alcoholes  $HO-R^7$  están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos conocidas en la técnica o como se describen en la presente memoria. Los ejemplos de compuestos  $HO-R^7$  incluyen  $HO-CH_2CF_3$ ,  $HO-(CH_2)_2CF_3$ ,  $HO-CH_2CF_2CH_3$ ,  $HO-CH_2CF_2CF_3$ ,  $HO-C(CH_3)(CF_3)_2$ ,  $HO-CH(CH_2CH_3)CF_3$ ,  $HOCH(CH_3)CF_2CF_3$ , alcohol bencilico, y



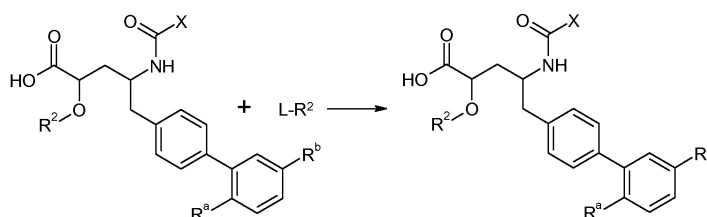
Esquema II



5 El Esquema II es una reacción de sustitución nucleofílica, en la que L es un grupo saliente adecuado. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un diluyente o disolvente inerte adecuado tal como acetona. Los compuestos L-R<sup>7</sup> están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos que se conocen en la técnica o se describen en la presente memoria. Ejemplos de compuestos L-R<sup>7</sup> incluyen Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, Br-CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl-CH<sub>2</sub>OC(O)O-ciclohexilo, cloro metil éster del ácido (S)-2-benciloocarbonilamino-3-metil-butírico, y cloro metil éster del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

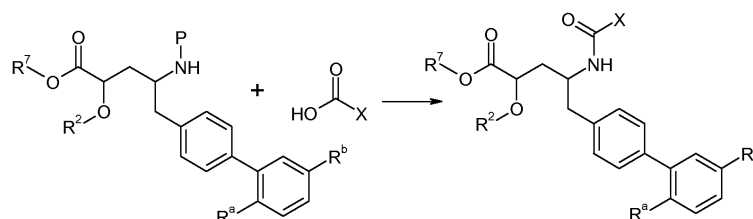
15 Alternativamente, en el Esquema II, se debe utilizar un alcohol en lugar del L-R<sup>7</sup>, por ejemplo, de HO- alqueno C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en una reacción de acoplamiento usando HOBt y EDC.

Esquema III



20 El Esquema III es una reacción de sustitución nucleofílica, en la que L es un grupo saliente adecuado. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina en un diluyente o disolvente inerte adecuado tal como diclorometano. El compuesto L-R<sup>2</sup> está disponible comercialmente o puede prepararse mediante procedimientos que se conocen en la técnica o como los descritos en la presente memoria. Ejemplos de compuestos L-R<sup>2</sup> incluyen Cl-C(O)-CH<sub>3</sub>, Cl-C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y Cl-C(O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Esquema IV



30 El Esquema IV es una reacción de acoplamiento, en la que P es H o un grupo protector adecuado de amino. Cuando P es grupo protector de amino, el procedimiento comprende además desproteger el compuesto antes o *in situ* con la etapa de acoplamiento. Ejemplos de reactivos de acoplamiento incluyen HATU y HOBt con EDC. Generalmente, estas reacciones se llevan a cabo en presencia de una base tal como DIPEA o 4-metilmorfolina, y un diluyente o disolventes inertes tales como DMF o DMA. Los materiales de partida con el ácido carboxílico están generalmente disponibles comercialmente o se pueden preparar usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

35 Otros detalles relativos a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o sus intermedios se describen en los Ejemplos expuestos más adelante.

40

## UTILIDAD

Los compuestos de fórmula I-III' y VII-X' tienen actividad como inhibidores de neprilisina, y se espera que tengan utilidad terapéutica como inhibidores de neprilisina. Se espera que los profármacos de estos compuestos, una vez metabolizados *in vivo*, tengan la misma utilidad. Por lo tanto, al discutir la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que estos profármacos tienen la actividad esperada una vez metabolizados.

Ejemplos de ensayos incluyen a modo de ilustración y no de limitación, 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, como se describe en Sulpizio et al., (2005) JPET 315: 1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para evaluar la potencia inhibitoria *in vivo* para ACE y NEP en ratas anestesiadas se describe en Seymour et al., (1985) Hipertensión 7 (Suppl I): I-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 vasoconstrictora de la angiotensina I y la inhibición de NEP se mide como el aumento de la producción de guanosina 3', 5'-monofosfato cíclica urinaria (cGMP).

También hay muchos ensayos *in vivo* que pueden usarse. El modelo de rata consciente espontáneamente hipertensiva (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 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), citado anteriormente). El modelo de sal DOCA es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para reducir la presión sanguínea, así como para medir la capacidad del compuesto de prueba para prevenir o retrasar un aumento de la presión sanguínea. El modelo de rata hipertensiva sensible a la sal de Dahl (DSS) es un modelo de hipertensión que es sensible a la sal de la dieta (NaCl) y se describe, por ejemplo, en Rapp (1982) Hypertension 4: 753-763. El modelo de monocrotalina de rata de hipertensión arterial pulmonar descrita, por ejemplo, en Kato et al., (2008) J. Cardiovasc. Pharmacol. 51 (1): 18-23, es un predictor confiable de la eficacia clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los modelos animales de insuficiencia cardíaca incluyen al modelo de rata DSS para insuficiencia cardíaca y al modelo de fístula aorto-cava (derivación AV), el último de los cuales se describe, por ejemplo, en Norling et al., (1996) J. Amer. Soc. Nephrol. 7: 1038-1044. Otros modelos animales, tales como las pruebas de placa caliente, coletazo y de formalina, se pueden usar para medir las propiedades analgésicas de un compuesto, así como el modelo de ligación del nervio espinal (SNL) del 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 se pueden demostrar usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas sensibles a la inhibición de NEP. Por lo tanto, se espera que los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que es tratado inhibiendo la enzima NEP o aumentando los niveles de sus sustratos peptídicos, puede ser tratado administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, mediante la inhibición de NEP, se espera que el compuesto potencie los efectos biológicos de los péptidos endógenos que son metabolizados por NEP, tales como los péptidos natriuréticos, bombesina, bradiquininas, calcitonina, endotelinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinales vasoactivo. Por lo tanto, se espera que los compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, en la región renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

## Enfermedades Cardiovasculares

Al potenciar los efectos de péptidos vasoactivos como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de 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. de Patología 174 (3): 782-796. Las enfermedades cardiovasculares de especial interés incluyen hipertensión e insuficiencia cardíaca. La hipertensión incluye, a modo de ilustración y no de limitación: hipertensión primaria, que también se conoce como hipertensión esencial o hipertensión idiopática; hipertensión secundaria; hipertensión con enfermedad renal acompañante; hipertensión severa con o sin enfermedad renal acompañante; 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 denominada insuficiencia cardíaca sistólica) o con fracción de eyección ventricular izquierda preservada (también conocida como insuficiencia cardíaca diastólica); e insuficiencia cardíaca descompensada crónica y aguda, con o sin enfermedad renal acompañante. Por lo tanto, una realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar la hipertensión, particularmente 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 disminuir la presión arterial del paciente. Esto incluiría hipertensión de leve a moderada e hipertensión severa. Cuando se usa para tratar la hipertensión, el compuesto puede ser administrado en combinación con otros agentes terapéuticos tales como, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina/neprilisina que actúan de forma dual, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2), vacunas de angiotensina II, agentes antidiabéticos, agentes antilipídicos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> e inhibidores antagonistas del receptor AT<sub>1</sub>/neprilisina, que actúan en forma dual, antagonistas del receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, antagonista del receptor adrenérgico β/antagonistas del receptor α<sub>1</sub> que actúan de forma 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 péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de fosfodiesterasa (específicamente inhibidores de PDE-V), antagonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, y combinaciones de los mismos. Un compuesto de la invención se puede combinar con un antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, un diurético, un bloqueador de canales de calcio, o una combinación de los mismos, y utilizarse para tratar hipertensión primaria; o un compuesto de la invención se puede combinar con un antagonista del receptor AT<sub>1</sub> y se usa para tratar hipertensión con enfermedad renal acompañante.

Para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, la cantidad terapéuticamente eficaz es típicamente la cantidad que es suficiente para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son mejorar capacidad de ejercitarse del paciente. Por ejemplo, en un entorno clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que mejora la capacidad del paciente para caminar cómodamente por un período de 6 minutos (cubriendo una distancia de aproximadamente 20-40 metros). Cuando se usa para tratar hipertensión arterial pulmonar, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de adrenérgicos α, antagonistas del receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, agonistas del receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico, inhibidores de la enzimas convertidora de angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de prostaglandina, o inhibidor selectivo de la reincorporación de serotonina, y combinaciones de los mismos. Un compuesto de la invención puede combinarse con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor selectivo de la reincorporación de serotonina y usarse para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

La invención además encuentra utilidad en un método para tratar la insuficiencia cardíaca, en particular la insuficiencia cardíaca congestiva (incluyendo la 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 disminuir la presión sanguínea y/o mejorar las funciones renales. En un entorno clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que es suficiente para mejorar la hemodinámica cardíaca, tal como por ejemplo la reducción de la presión capilar, la presión auricular derecha, la presión de llenado y la resistencia vascular. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar la insuficiencia cardíaca, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas del receptor de adenosina, interruptores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, antagonista del receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, antagonista del receptor adrenérgico β/ antagonistas del receptor α<sub>1</sub> que actúan de forma dual, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas del receptor endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, análogos de prostaglandina, inhibidores de PDE-V, activadores y estimuladores de guanilato ciclasa soluble y antagonistas del receptor de vasopresina. Un compuesto de la invención se puede combinar con un antagonista de aldosterona, un antagonista del receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, un antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, o un diurético, y se usan para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

#### Diarrea

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas endógenas y por lo tanto tales compuestos también pueden encontrar utilidad para el tratamiento de la diarrea, incluyendo diarrea infecciosa y secretora/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 se usan para tratar la diarrea, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más tratamientos antidiarreicos adicionales.

#### Enfermedades Renales

Al potenciar los efectos de los péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención mejoren 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 encuentran utilidad en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales. Las enfermedades renales de interés particular incluyen la

nefropatía diabética, la enfermedad renal crónica, la proteinuria, y particularmente lesión renal aguda o insuficiencia renal 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 una enfermedad renal, los compuestos se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor AT<sub>1</sub>, y diuréticos.

#### Terapia Preventiva

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

#### Glaucoma

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 glaucoma, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más agentes anti-glaucoma adicionales.

#### Alivio del dolor

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y por lo tanto tales compuestos también pueden encontrar utilidad 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 usan para tratar el dolor, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más fármacos antinociceptivos adicionales tales como inhibidores de aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, antagonistas del receptor NMDA, agonistas del receptor opioide, agonistas del receptor 5-HT<sub>1D</sub> de la serotonina y antidepresivos tricíclicos.

#### Otras Utilidades

Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, se espera también que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitúxicos, al igual que encuentran 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, preeclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de implantación) y disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo disfunción eréctil masculina y trastorno de 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 o incapacidad de una paciente para encontrar satisfacción en la expresión sexual. Esto cubre una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos incluyendo, a modo de ilustración y no de limitación, trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual. Cuando se usan para tratar tales 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 de receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos. Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, se espera que los compuestos de la invención también tengan propiedades antiinflamatorias, y se espera que tengan utilidad como tales, particularmente cuando se usan en combinación con estatinas.

Estudios recientes sugieren que la NEP desempeña un papel en la regulación de la función nerviosa en diabetes deficiente de insulina y obesidad inducida por la dieta. Copey et al., (2011) Neuropharmacology 60: 259-266. Por lo tanto, debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles para proporcionar protección contra el deterioro nervioso causado por diabetes u obesidad inducida por la dieta.

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día puede predeterminarse o puede determinarse con base en pacientes individuales tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y gravedad del estado del paciente, la afección que se está tratando, la edad, el peso y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto y cualquiera de los agentes secundarios que se administran, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosis



predeterminada o una dosis determinada por el médico tratante, y continuará durante un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes que se someten a dicho tratamiento serán típicamente controlados de forma rutinaria para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, pueden usarse mediciones de la presión sanguínea para determinar la efectividad del tratamiento. Indicadores similares para otras enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria, son bien conocidos y son fácilmente accesibles al médico tratante. El control continuo por parte del médico garantizará que se administre la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular valor cuando también se administran agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia también pueden requerir de ajustes. De esta manera, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación pueden ajustarse durante el transcurso de la terapia de modo que se administre la cantidad más baja de agente activo que exhiba la eficacia deseada y, además, que se continúe la administración sólo el tiempo que sea necesario para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

#### 15 Herramientas de Investigación

Ya que los compuestos de la invención se metabolizan *in vivo* hasta compuestos que tienen actividad como inhibidores de neprilisina también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicos que tienen una enzima NEP, por ejemplo, para estudiar enfermedades cuando la enzima NEP o sus sustratos peptídicos juegan un papel. Por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un método de utilización de un compuesto de la invención como herramienta de investigación, que comprende llevar a cabo un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga una enzima NEP puede emplearse en tales estudios que pueden llevarse a cabo ya sea *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. Por ejemplo, la actividad de la enzima NEP en un mamífero puede ser inhibida mediante la administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Estos compuestos también se pueden utilizar como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos utilizando tales compuestos.

Cuando se utiliza como una herramienta de investigación, un sistema biológico o una muestra que comprende una enzima NEP se pone normalmente en contacto con una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de exponer el sistema biológico o la muestra al compuesto, los efectos de la inhibición de la enzima NEP se determinan usando procedimientos y equipos convencionales, tales como mediante la medición de la unión del receptor en un ensayo de unión o midiendo los cambios mediados por el ligando en un ensayo funcional. La exposición abarca el contacto de las células o el tejido con el compuesto, la administración del compuesto cristalino a un mamífero, por ejemplo, mediante administración i.p., p.o., i.v., s.c., o inhalada, etc. Esta etapa determinante puede involucrar la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, la determinación de los efectos del compuesto sobre el sistema biológico o la muestra usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y la medición de los cambios mediados por el sustrato o producto enzimático en los ensayos funcionales. Los resultados del ensayo pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de la enzima NEP. Normalmente, la etapa de determinación implica la determinación de los efectos de la inhibición de la enzima NEP.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros productos químicos, y por lo tanto también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de NEP. De este modo, la invención encuentra utilidad en un método de evaluación de un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el valor del primer ensayo de la etapa (a) con el valor del segundo ensayo de la etapa (b). Ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP. De esta manera, los compuestos de la invención se utilizan como patrones en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de prueba y con el de la invención para identificar los compuestos de prueba que tienen aproximadamente una actividad igual o superior, si los hay. Por ejemplo, los datos de  $pK_i$  para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de  $pK_i$  para un compuesto de la invención para identificar los compuestos de prueba que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de prueba que tienen un valor  $pK_i$  aproximadamente igual o superior al compuesto de la invención, si los hay. Se pueden incluir tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos del ensayo para identificar los compuestos de prueba de interés.

La invención encuentra además utilidad en un método de estudio de un sistema o muestra biológica que comprende un enzima NEP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema biológico o la muestra 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

5 Los compuestos de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición farmacéutica o formulación. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía aceptable de administración incluyendo, pero no limitándose a, oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica), ocular y modos parenterales de administración. Además, los compuestos de la invención  
10 pueden administrarse, por ejemplo, oralmente, en dosis múltiples por 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 particular, se puede usar en las composiciones farmacéuticas aquí discutidas.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica  
25 puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como en composiciones a granel, o menos que una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para administración múltiple para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, la composición contendrá desde aproximadamente 0,01-95% en peso de agente activo, incluyendo, desde aproximadamente 0,01-30% en peso, tal como desde aproximadamente 0,01-10% en peso, dependiendo la cantidad real de la propia formulación, de la vía  
30 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 5-70% en peso, o de aproximadamente 10-60% en peso de agente activo.

Cualquier vehículo o excipiente convencional puede ser utilizado en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes,  
35 dependerá del modo de administración que se utiliza para tratar a un paciente en particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular está también bien dentro del alcance de los expertos en la industria farmacéutica. Adicionalmente, los vehículos o excipientes usados en tales composiciones están disponibles comercialmente. A  
40 modo de ilustración, las técnicas de formulación convencionales se describen 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).

45 Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite  
50 de semilla 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 reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e  
55 hidrofurocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando completa e íntimamente o combinando el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla  
60 resultante uniformemente combinada puede ser luego conformada o cargada en comprimidos, cápsulas, pastillas, recipientes, cartuchos, dispensadores y similares, utilizando 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, cápsulas lisas, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas  
65 de aceite en agua o agua en aceite; elixires o jarabes; y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo.

5 Cuando está destinada a la administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, pastillas y similares), la composición comprenderá típicamente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: rellenos o extendedores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de 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, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes reguladores.

15 Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y también pueden estar presentes antioxidantes en las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los utilizados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxitanisól butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

25 Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo usando, a manera de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden ser formuladas de manera que liberen el agente activo solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones incorporadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

35 Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente estables. Las formas de dosificación líquidas comprenden típicamente el agente activo y 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, aceite 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 de isoestearilo etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

45 Cuando se destinan a la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden empacarse en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar a un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

50 En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración inhalada, y típicamente estarán en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administran generalmente usando dispositivos bien conocidos tales como un nebulizador, polvo seco o un inhalador de dosis medidas. Los dispositivos de nebulización producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que la composición se atomice como una niebla que es transportada al tracto respiratorio de un paciente. Un ejemplo de una formulación nebulizadora 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 tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Un ejemplo de formulación en polvo seco comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicolida, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas liberan una cantidad medida del agente activo usando gas propulsor comprimido. Un ejemplo de formulación de dosis medida comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Componentes opcionales de tales formulaciones incluyen codisolventes, tales como etanol o pentano, y tensoactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y laurilsulfato de sodio. Tales composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol

(si está presente) y el tensoactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y luego se combina con el propelente. Alternativamente, se puede preparar una formulación en suspensión mediante deshidratación por aspersión de un recubrimiento de tensoactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación se carga entonces en un recipiente de aerosol, que forma una porción del inhalador.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se proporciona en una solución estéril, suspensión o emulsión. Ejemplos de disolventes para preparar tales formulaciones incluyen agua, solución salina, 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 tensoactivos, agentes estabilizadores adicionales o agentes de ajuste del pH (ácidos, bases o reguladores) y los antioxidantes son particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de 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 estéril inyectable, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como el producto farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosas enlazadas en las posiciones 1,4 por uniones como en amilasa,  $\beta$ -ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil y sulfobutil éter ciclodextrinas tales como hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina. Los ejemplos de reguladores para tales formulaciones incluyen reguladores a base de ácido carboxílico tales como soluciones reguladoras de citrato, lactato y maleato.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma transdérmica usando sistemas y excipientes conocidos para administración transdérmica. Por ejemplo, el compuesto puede mezclarse con potenciadores de permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-ona y similares, e incorporarse en un parche o sistema de suministro similar. Se pueden usar excipientes adicionales incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y reguladores, en tales composiciones transdérmicas si se desea.

### 30 Agentes Secundarios

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como el único tratamiento de una enfermedad o pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. Por 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 además uno o más fármacos (también denominados "agente o agentes secundarios"). Tales agentes terapéuticos son bien conocidos en la técnica, e incluyen antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor  $\alpha$ -adrenérgico, antagonistas del receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, agonistas del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, antagonista del receptor  $\beta$ -adrenérgico/antagonistas del receptor  $\alpha_1$  que actúan en forma dual, interruptores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores de la aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/nepirilina que actúan en forma dual, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor  $AT_1$  e inhibidores del antagonista del receptor  $AT_1$ /nepirilina que actúan en forma dual y bloqueadores del receptor de angiotensina multifuncional, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógenos, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, agonistas del receptor opioide, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueador de canales de sodio, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de estos agentes se detallan en la presente memoria.

Por consiguiente, en aún otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tercero, cuarto, etc., agentes activos pueden también ser incluidos en la composición. En la terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad normalmente administrada en monoterapia.

Los compuestos de la invención pueden mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en diferentes momentos. Por ejemplo, un compuesto de

- la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprenden un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Adicionalmente, los agentes activos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición son típicamente mezclados o combinados para crear una mezcla física. La mezcla física se administra a continuación en un medio terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.
- Alternativamente, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en tiempos separados como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden empacar por separado o pueden empacarse juntas en un kit. Cuando se administra en tiempos separados, el agente secundario se administrará típicamente menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, que va desde concurrente con la administración del compuesto de la invención hasta aproximadamente 24 horas después de la dosificación. Esto también se conoce como administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede administrar en forma oral, simultánea o secuencialmente con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido para cada agente activo, en donde secuencial puede significar que se administra inmediatamente después la administración del compuesto de la invención o en un tiempo predeterminado posterior (por ejemplo, una hora después o tres horas más tarde). También se contempla que el agente secundario se puede administrar más de 24 horas después de administración del compuesto de la invención. Alternativamente, la combinación puede administrarse por diferentes vías de administración, es decir, una en forma 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 la presente memoria, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda forma de dosificación (o tercera, etc.) comprenden juntas una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica en un paciente.
- El agente o agentes secundarios, cuando están incluidos, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de tal manera 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, estereoisómero ópticamente puro, y demás, farmacéuticamente aceptables. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico que ha sido esterificado. Por lo tanto, los agentes secundarios enumerados en la presente memoria pretenden incluir todas estas formas, y están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando procedimientos y reactivos convencionales.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de adenosina, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina, y tonapofilina.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor  $\alpha$ -adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un antagonista del receptor  $\beta_1$ -adrenérgico ("bloqueadores  $\beta_1$ "). Los bloqueadores  $\beta_1$  representativos incluyen, pero no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tales 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 antagonista  $\beta_1$  se selecciona de atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el bloqueador  $\beta_1$  se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2-900 mg por dosis.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol, y similares. Típicamente, el agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar desde aproximadamente 0,05-500  $\mu$ g por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un interruptor del producto final de glicación avanzada (AGE), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, alagebrium (o ALT-711) y TRC4149.

5 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, eplerenona, espironolactona, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el antagonista de aldosterona se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5-300 mg por día.

10 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, bestatina y PC 18 (2-amino-4-metilsulfonil butano tiol, metionina tiol).

15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de ACE representativos incluyen, pero no se limitan a, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y combinaciones de los mismos.

20 En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona de: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el inhibidor de ACE se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 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/nepirilisin (ACE/NEP) que actúan en forma dual, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: 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 progenitor; 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]ciclopentilcarbonyl]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico); Gempatrilat; MDL-101264 ((4S, 7S, 12bR)-7-[2 (S)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a] [2] benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido[4S-[4a,7a(R\*), 12b[3]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido [2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); Omapatrilato; RB-105(N-[2(S)-(mercaptometil)-3-(R)-fenilbutil]-L-alanina); Sampatrilato; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxi-fenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidin-4-ilcarbonyl]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y se pueden incluir también combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona de: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato y combinaciones en esto.

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con una vacuna de angiotensina II, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ATR12181 y CYT006-AngQb.

45 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: cumarinas tales como warfarina; heparina; e inhibidores directos de trombina tales como argatroban, bivalirudina, dabigatrán y lepirudina.

50 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables, así como fármacos oralmente eficaces, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de fármacos inyectables incluyen, pero no se limitan a, insulina y derivados de insulina. Ejemplos de fármacos oralmente eficaces incluyen, pero no se limitan a: biguanidas tales como metformina; antagonistas del glucagón; inhibidores de  $\alpha$ -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.

55 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con tratamientos antidiarreicos. Las opciones de tratamiento representativas incluyen, pero no se limitan a, soluciones de rehidratación oral (ORS), loperamida, difenoxilato y subsalicilato de bismuto.

60 En aún otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antiglaucoma. Los agentes antiglaucoma representativos incluyen, pero no se limitan a: agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos tales como brimonidina; antagonistas de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos; bloqueadores  $\beta_1$  tópicos tales como betaxolol, levobunolol y timolol; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, brinzolamida o dorzolamida;

65

agonistas colinérgicos tales como cevimelina y DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos tales como pilocarpina; y análogos de prostaglandina.

5 En aún otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antilipídico. Los agentes antilipídicos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) tales como anacetrapib, dalcetrapib y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y combinaciones de los mismos.

10 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero no se limitan a: aspirina; agentes antiplaquetarios tales como clopidogrel, prasugrel y ticlopidina; heparina, y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor  $AT_1$ , también conocidos como bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARB). Los ARB representativos incluyen, pero no se limitan a, abitesartán, azilesartán (por ejemplo, azilsartán medoxomilo), benzosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoxomilo, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartán medoxomilo), opomisartán, prazosartán, ripsisartán, saprisartán, saralasin, sarmesina, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona de azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y combinaciones de los mismos. Ejemplos de sales y/o profármacos incluyen candesartán cilexetilo, mesilato de eprosartán, sal de potasio de losartán y olmesartán medoxomilo. Típicamente, ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 4-600 mg por dosis, con ejemplos de dosis diarias en el intervalo de 20-320 mg por día.

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un agente que actúa en forma dual, tal como un inhibidor del antagonista del receptor  $AT_1$ /neprilisin (ARB/NEP), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, compuestos descritos en las publicaciones de las solicitudes de patente estadounidense Nos. 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al., presentadas el 23 de abril de 2008, tal como el compuesto, ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]-metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

30 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con bloqueadores multifuncionales del receptor de angiotensina como se describe en Kurtz & Klein (2009) Hypertension Research 32: 826-834.

35 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 de combinación pueda presentar la ventaja de prevenir el angioedema u otras consecuencias no deseadas de niveles elevados de bradiquinina.

40 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de los canales de calcio. Los bloqueadores de canales de calcio representativos incluyen, pero no se limitan a, amlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamil, verapamil, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueador de canal de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil y combinaciones de los mismos. Típicamente, el bloqueador del canal de calcio se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2-500 mg por dosis.

50 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-dihidropirimidina-1-il)-N-[[3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi))-2-heptil] acetamida (NK3201).

55 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de bucle, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloramfenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos sin sulfonamida tales como ácido etacrinico y otros compuestos del ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincabato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, e inhibidores del canal  $Na^+$  tales como amilorida y triamtereno; tiazida y diuréticos similares a tiazidas tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benziazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizon, flumetiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrana, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, tectotiazida y triclormetiazida; y combinaciones de los mismos. En una realización

particular, el diurético se selecciona de amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemina, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5-50 mg al día, más típicamente 6-25 mg por día, siendo las dosis comunes 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosforamidona, 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 no se limitan a: antagonistas selectivos del receptor de endotelina que afectan a los receptores de endotelina A, tales como avosentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, clazosentan, darusentan, sitaxentan y zibotentan; y antagonistas duales del receptor de endotelina que afectan tanto a los receptores de endotelina A como B, tales como bosentano, macitentano, tezosentano.

En aún otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con uno o más inhibidores de HMGCofA reductasa, que también se conocen como estatinas. Las estatinas representativas incluyen, pero no se limitan a, 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, bupropiona y el metabolito de bupropióna hidroxibupropióna, maprotilina, reboxetina y viloxazina; inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) tales como citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetil 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, milnaciprano, 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 no se limitan a: carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un péptido natriurético o análogo, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: 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 denominan como agonistas del receptor A del péptido natriurético (NPR-A). En otro, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de eliminación del péptido natriuréticos (NPR-C) tales 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, tirofano (Wegner (1995) Clin. Exper. Hypert. 17: 861-876).

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP representativos incluyen, pero no se limitan a: AHU-377; candoxatrilo; candoxatrilato; dexecadotril (éster bencilico de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster bencilico de N-[9-(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-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; fosforamidona; retrothiorfano; 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-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (éster etílico de N-[2-(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); spinorfina; 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); tirofano 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)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505.749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster etílico del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxi carbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-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 de AHU-377, candoxatrilo, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidona, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tirofano y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el



inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutrilo 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 se pueden usar otros compuestos ECE/NEP que actúan de forma dual. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 20-800 mg por día, con dosis diarias típicas que oscilan entre 50-700 mg por día, más comúnmente 100-600 o 100-300 mg por día.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un donador de óxido nítrico, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nicorandil; nitratos orgánicos tales como tetranitrato de pentaeritrol; y sidnoniminas tales como linsidomina y molsidomina.

En aún otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Los NSAID representativos incluyen, pero no se limitan a: acemetacina, acetil salicílico ácido, alclofenaco, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, aloxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclozico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tiopropofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el NSAID se selecciona de etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos.

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, incluyendo amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, ketobemidona, memantina, metadona, etc.

En aún otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor opioide (también denominados como analgésicos opioides). Los agonistas representativos del receptor opioide incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levallorfanol, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista de receptor opioide se selecciona de codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), particularmente un inhibidor de PDE-V. Los inhibidores representativos de PDE-V incluyen, pero no se limitan a, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio®), tadalafil (Adcirca®), Vardenafil (Levitra®) y udenafil.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (también denominados como análogos de prostanoides o prostaciclina). Los análogos representativos de prostaglandina incluyen, pero no se limitan a, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost y treprostinil, con bimatoprost, latanoprost y tafluprost siendo de particular interés.

En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de prostaglandina, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bimatoprost, latanoprost, travoprost, etc.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aliskireno, enalkireno, remikireno, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI). Los SSRI representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetil fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina desmetilsertralina, y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>1D</sub>, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, triptanos tales como almotriptán, avitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de 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.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un estimulador o activador de guanilato ciclasa soluble, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ataciguat, riociguat, y combinaciones de los mismos.

5 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, óxido de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizopina, protriptilina, quinupramina, y combinaciones de los mismos.

10 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.

15 Los agentes terapéuticos secundarios combinados también pueden ser útiles en una terapia de combinación adicional con compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con un diurético y un ARB, o un bloqueador de canales de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueador de canales de calcio y una estatina. Los ejemplos específicos incluyen, una combinación del inhibidor de ACE enalapril (en la forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se vende bajo la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueador de los canales de calcio amlodipina (en forma de una sal de besilato) y el ARB olmesartán (en la forma de profármaco de medoxomilo), o una combinación de un bloqueador de canales de calcio y una estatina, todos pueden usarse también con los compuestos de la invención. Otros agentes terapéuticos tales como los agonistas del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico y los antagonistas del receptor de vasopresina también pueden ser útiles en terapia de combinación. Ejemplos de agonistas del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina.

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

Ejemplos de cápsulas de gelatina dura para administración oral

30 Un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa deshidratada por aspersion y 10 g de estearato de magnesio se mezcla completamente. La composición resultante se carga a continuación en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla completamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se hace pasar a continuación a través de un tamiz US malla No. 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de la composición por cápsula).

35 Alternativamente, un compuesto de la invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa deshidratada por aspersion y 10 g de estearato de magnesio se mezclan completamente, y se procesan como se describió anteriormente.

40 Ejemplo de formulación de cápsulas de gelatina para administración oral

45 Un compuesto de la invención Se mezcla completamente (100 mg) con monooleato de polioxietilensorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (70 mg) y un agente secundario (30 mg) se mezclan completamente con monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg), y la mezcla resultante se cargó en una cápsula de gelatina (400 mg de la composición por cápsula).

50 Alternativamente, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla completamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (tamaño No. 1, blanca, opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de la formulación del comprimido para administración oral

55 Se hace pasar un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 20 y se mezcla completamente. Los gránulos así producidos se secan a 50-60°C y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No.16.

60 Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10% en agua estéril) con carboximetil almidón de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), y esta mezcla se hace pasar a través de una malla U.S. No. 16. A continuación se añaden el carboximetil almidón de sodio, estearato de magnesio y talco a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina tableteadora para proporcionar un comprimido que pesa 100 mg.

Alternativamente, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla completamente con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio pirogénico (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar comprimidos (665 mg de la composición por comprimido).

5 Alternativamente, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla completamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar un comprimido de una sola línea (600 mg de composición por comprimido).

10 Alternativamente, un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla completamente con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se tritura hasta obtener un polvo fino. La celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan a continuación con la formulación de gelatina, se granulan y la mezcla resultante se comprime para formar comprimidos (100 mg del compuesto de la invención por comprimido).

15 Ejemplo de la formulación de suspensión para administración oral

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg del compuesto de la invención por 10 mL de suspensión:

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 (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Saborizante	0,035 mL
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	Cantidad adecuada hasta 100 mL

20 Ejemplo de formulación líquida para administración oral

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

30 Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, con o sin ciclodextrina.

Ejemplo de formulación inyectable para administración mediante inyección

35 Se mezcla un compuesto de la invención (0,2 g) con una solución reguladora de acetato de sodio 0,4 M (2,0 mL). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario y, a continuación, se añade suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 mL. La mezcla se filtra a continuación a través de un filtro estéril (0,22 micras) para proporcionar una solución estéril adecuada para administración mediante inyección.

40 Ejemplo de composiciones para administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se microniza y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla se carga entonces en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra usando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

45 Alternativamente, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersa en una solución preparada disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 mL). La suspensión resultante se seca por aspersión y después se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 1,5 μm. La composición micronizada se carga a continuación en cartuchos inhaladores dosificadores que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 500 μg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante un inhalador.

Alternativamente, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica regulada con citrato (pH 5) (125 mL). La mezcla se agita y se somete a ultrasonido hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se comprueba y se ajusta, si es necesario, hasta pH 5 añadiendo lentamente NaOH 1 N acuoso. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que proporciona aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg 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 pretenden limitar el alcance de la invención en ninguna forma a menos que se indique específicamente.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes a menos que se indique lo contrario y cualquier otra abreviatura utilizada en la presente memoria y no definida tiene su significado estándar, generalmente aceptado:

AcOH	ácido acético
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
(BOC) <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
Et <sub>3</sub> SiH	triethylsilano
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
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
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanesulfónico
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	metanol
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
Pd(dppf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfina) ferroceno paladio
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
PE	éter de petróleo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio
SilicaCat® DPP-Pd	catalizador difenilfosfina paladio (II) a base de sílice
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloro trimethylsililo
Tr	trifilo

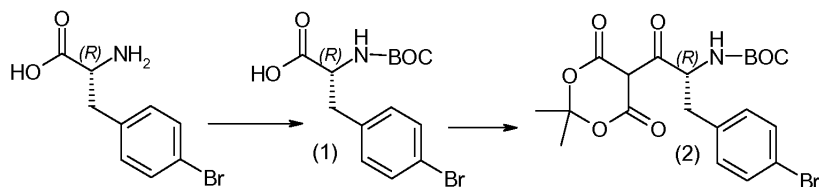
A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se controló por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC analítica) y espectrometría de masas, cuyos detalles se dan en ejemplos específicos. Los disolventes utilizados en la HPLC analítica fueron los siguientes: el disolvente A era 98% de H<sub>2</sub>O / 2% de MeCN / 1,0 mL/L de TFA; el disolvente B era 90% de MeCN / 10% de H<sub>2</sub>O / 1,0 mL/L de TFA.

Las reacciones se elaboraron como se describe específicamente en cada preparación, por ejemplo; comúnmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, usualmente usando empaques de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se midió típicamente por cromatografía líquida con espectrometría de masas (LCMS). La caracterización de los isómeros se realizó por espectroscopia de efecto nuclear de Overhauser (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectrometría de masas y <sup>1</sup>H-RMN. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado

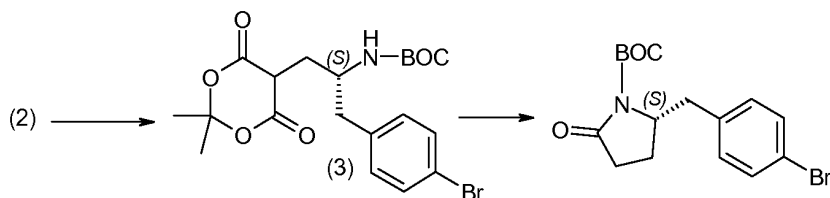
(CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub>, o DMSO-d<sub>6</sub>) y se adquirieron los espectros de <sup>1</sup>H-RMN con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) bajo condiciones de observación estándar. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se llevó a cabo típicamente usando un método de ionización de electroaspersión (ESMS) con un instrumento modelo API 150 EX de Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento modelo 1200 LC/MSD de Agilent (Palo Alto, CA).

Preparación 1: Éster t-butilico del ácido (S)-2-(4-Bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxílico



A una solución de ácido (R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propiónico (50 g, 0,2 moles) en MeCN (700 mL) se le añadió una solución de NaOH (16,4 g, 0,4 mol) en agua (700 mL) a -5°C. Después de agitar durante 10 minutos, se le añadió una solución de (BOC)<sub>2</sub>O (44,7 g, 0,2 mol) en MeCN (100 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la evaporación del MeCN, se diluyó el residuo con DCM (800 mL) y se acidificó con HCl 1 M a pH 2 a -5°C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (500 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el Compuesto 1 (66,5 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 366 [M + Na], 709 [2M + Na].

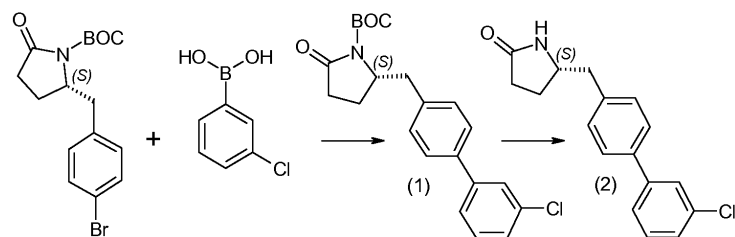
A una solución del Compuesto 1 (66,5 g, 193 μmol), se le añadió ácido de Meldrum (33,4 g, 232 mmol) y DMAP (37,7 g, 309 mmol) en DCM anhidro (600 mL), se le añadió gota a gota una solución de DCC (47,9 g, 232 mmol) en DCM anhidro (200 mL) durante 1 hora a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -5°C durante 8 horas, después se refrigeró durante la noche. Se observaron cristales de dicitclohexilurea. La mezcla se filtró, se lavó con KHSO<sub>4</sub> al 5% (5 x 200 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (200 mL), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro bajo refrigeración durante la noche. La solución se evaporó entonces hasta obtener el Compuesto 2 crudo (91 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 492 [M + Na], 961 [2M + Na].



A una solución del Compuesto 2 crudo (91 g, 193 mmol) en DCM anhidro (1 L) se le añadió AcOH (127,5 g, 2,1 mol) a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -5°C durante 30 minutos, después se le añadió NaBH<sub>4</sub> (18,3 g, 483 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora. Después de agitar durante 1 hora más a -5°C, se añadió solución acuosa saturada de NaCl (500 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 300 mL) y agua (2 x 300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante lavado con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el Compuesto 3 (68 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 478 [M + Na], 933 [2M + Na].

Se sometió a reflujo una solución del Compuesto 3 (68 g, 149 mmol) en tolueno anhidro (500 mL) bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para producir el compuesto del título (38 g) en forma de un aceite amarillo claro. LC-MS: 376 [M + Na], 729 [2M + Na].

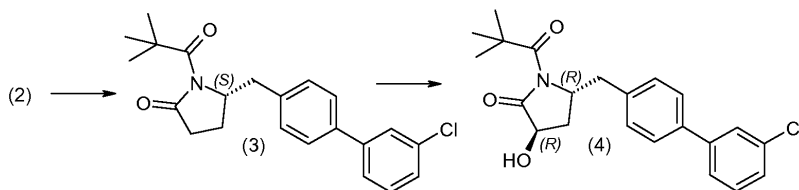
Preparación 2: (3R,SR)-5-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona



A una solución de éster t-butilico del ácido (S)-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxílico (15 g, 43 mmol) en 1,4-dioxano (600 mL) se le añadió ácido 3-clorofenilborónico (8 g, 51 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,1 g, 4,2 mmol) a

temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución adicional de  $K_2CO_3$  (11,7 g, 85 mmol) en agua (60 mL). La mezcla se calentó a  $60^\circ C$  y se agitó durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (400 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc = 6:1) para producir el Compuesto 1 (15 g) como un sólido amarillo claro. LC-MS: 408 [M + Na].

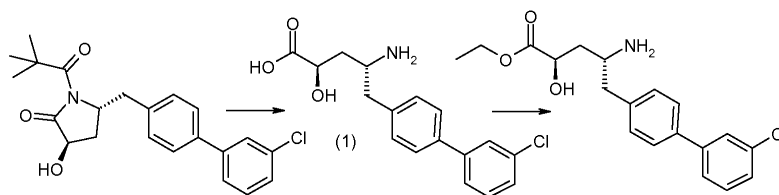
A una solución del Compuesto 1 (15 g, 0,039 mol) en DCM anhidro (250 mL) se le añadió TFA (20 mL, 270 mmol) a  $-5^\circ C$  bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de evaporación, se diluyó el residuo con EtOAc (300 mL), después se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado (3 x 200 mL), agua (200 mL), solución acuosa saturada de NaCl (250 mL), luego se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para producir el Compuesto 2 crudo (11 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 286 [M + H].



A una solución de NaH (2,3 g, 98 mmol) en THF anhidro (200 mL) se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 2 (11 g, 39 mmol) en THF anhidro (100 mL) durante 30 minutos a  $0^\circ C$  bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a  $0^\circ C$ , se le añadió cloruro de pivaloilo (6 g, 51 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$  (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (300 mL), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos: EtOAc = 25:1) para producir el Compuesto 3 (10,5 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 391 [M + Na].

A una solución del Compuesto 3 (10,5 g, 29 mmol) en THF anhidro (120 mL) se le añadió gota a gota NaHMDS (29 mL, 58 mmol) durante 30 minutos a  $-78^\circ C$  bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a  $-78^\circ C$  durante 90 minutos, se le añadió una solución de (+)-(8,8-diclorocorfisulfonil)oxaziridina (15,6 g, 52 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar a  $-78^\circ C$  durante 2 horas, se inactivó la reacción con  $NH_4Cl$  saturado (400 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (300 mL), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos: EtOAc = 15:1) para producir el compuesto del título (9,6 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 408 [M + Na].

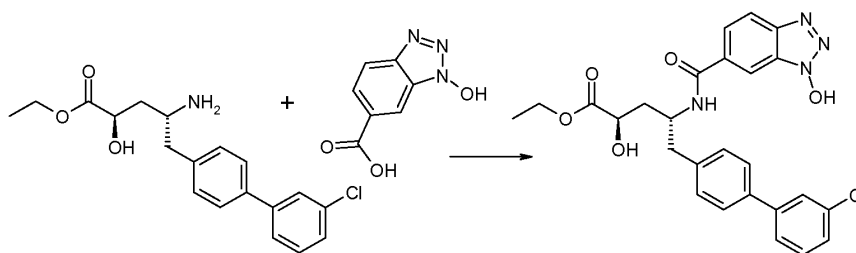
### Preparación 3: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Una solución de (3R,5R)-5-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (9,6 g, 25 mmol) en HCl concentrado (81 mL, 81 mmol) se calentó a  $100^\circ C$  durante 16 horas. Se concentró luego la mezcla para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante lavado con  $Et_2O$  para proporcionar el Compuesto 1 (5,7 g) como una sal HCl sólida de color amarillo claro. LC-MS: 320 [M + H].

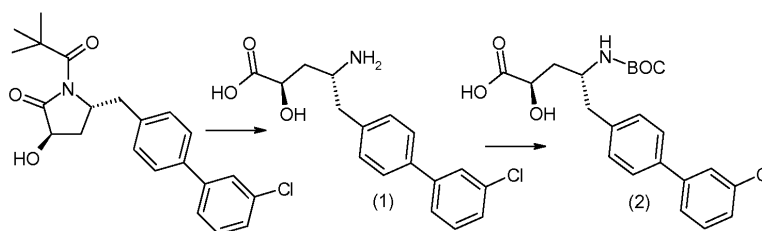
A una solución del Compuesto 1 (5,7 g, 18 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió HCl 8 M en EtOH (120 mL, 960 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a  $50^\circ C$  durante 16 horas. Después de la concentración, el producto crudo se purificó adicionalmente mediante lavado con  $Et_2O$  para producir el compuesto del título (2,1 g) en forma de una sal HCl sólida amarilla clara. LC-MS: 348 [M + H].

### Preparación 4: Éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico



Se añadió HATU (328 mg, 862  $\mu\text{mol}$ ) a una solución del ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (154 mg, 862  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (1,5 mL, 19,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió DIPEA (0,3 mL, 1,7 mmol) a la mezcla, seguido de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (200 mg, 575  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (MeCN al 35-80% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (197 mg) en forma de un sólido blanco.

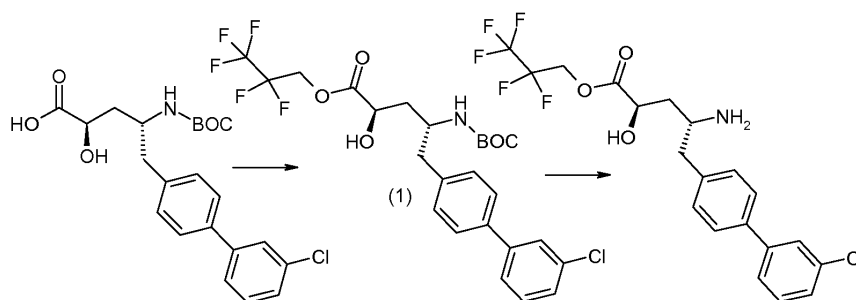
Preparación 5: Ácido (2R,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Una solución de (3R, SR)-5-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (4,5 g, 11,7 mmol) en HCl concentrado (30 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla al vacío para producir el Compuesto 1 (4 g) en forma de una sal HCl sólida blanca. LC-MS: 321 [M + H]<sup>+</sup>.

A una solución de NaOH (1,8 g, 45,2 mmol) en agua (100 mL), se le añadió el Compuesto 1 (4 g, 11,3 mmol) en MeCN (100 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (7,17 g, 33,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el MeCN, después se diluyó con DCM (300 mL) y se ajustó el pH = 5-6 con HCl acuoso 1 N. A continuación, se recogió la capa orgánica y se extrajo el residuo con DCM (3 x 300 mL). Se concentraron las capas orgánicas combinadas y se lavó con hexanos (150 mL) para producir el compuesto del título (4 g) como un sólido blanco. LC-MS: 442 [M + Na]<sup>+</sup>.

Preparación 6: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

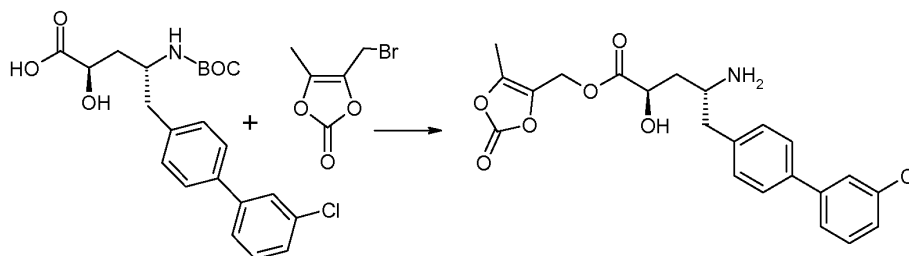


A una solución del ácido (2R,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (0,9 g, 6 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (450 mg, 3 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió DCC (880 mg, 4,3 mmol) y DMAP (260 mg, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, después se concentró en vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (30 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (30 mL). Se recogió la capa orgánica y se concentró y purificó por cromatografía en columna (hexanos / EtOAc = 5:1) para producir el Compuesto 1 (0,4 g) como un sólido blanco. LC-MS: 574 [M + Na]<sup>+</sup>.

Se agitó durante la noche una solución del Compuesto 1 (0,4 g, 690  $\mu\text{mol}$ ) en HCl 1,4 M en una solución de 1,4-dioxano (15 mL) y luego se concentró al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL), y se recogió el precipitado por filtración para producir el compuesto del título en forma de una sal HCl sólida blanquecina (165 mg). LC-MS: 452

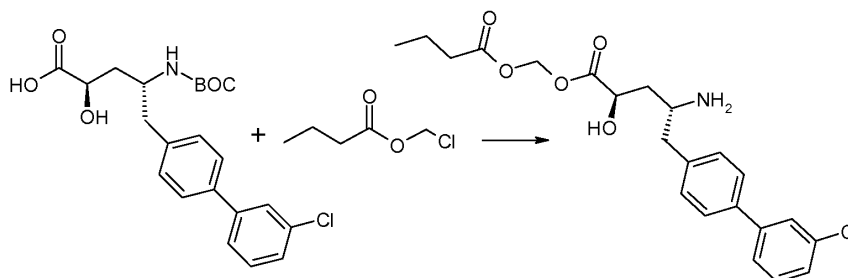
$[M + H]^+$ .  $^1H$  RMN: (DMSO- $d_6$ ) 1,95 - 1,82 (m, 2H), 2,99 - 2,98 (m, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,71 - 7,38 (m, 8H), 8,09 (s, 3H).

Preparación 7: Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



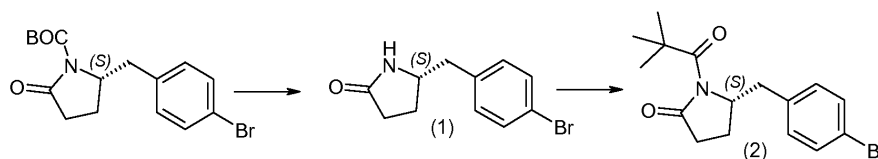
Una suspensión de ácido (2R,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (740 mg, 1,8 mmol), 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (340 mg, 1,8 mmol), yoduro de potasio (58 mg, 350  $\mu$ mol), y  $K_2CO_3$  (486 mg, 3,5 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (30 mL). Se recogió la capa orgánica y se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 1:1) para producir un sólido blanco (490 mg). LC-MS: 554  $[M + 23]^+$ . Una solución de este sólido (476 mg, 890  $\mu$ mol) en HCl 3 N en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó durante la noche, y después se concentró al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL) y se recogió el precipitado por filtración para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (290 mg). LC-MS: 432  $[M + H]^+$ ,  $^1H$  RMN: (DMSO- $d_6$ ) 1,92 - 1,82 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,99 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 4H), 7,71 - 7,68 (m, 4H), 8,05 (m, S, 3H).

Preparación 8: Éster butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Una solución del ácido (2R,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (900 mg, 2,1 mmol), butirato de clorometilo (350 mg, 2,6 mmol), yoduro de sodio (481 mg, 3,21 mmol) y DIPEA (828 mg, 6,42 mmol) en DMF (20 mL) se agitó durante 16 horas a 30°C. Se diluyó la mezcla con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (50 mL). Se recogió la capa orgánica y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos / EtOAc = 5:1) para producir un sólido blanco (240 mg). LC-MS: 542  $[M + Na]^+$ . Una solución de este sólido (240 mg, 460  $\mu$ mol) en HCl 1,4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó durante la noche, y después se concentró al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL) y se recogió el precipitado por filtración para producir el compuesto del título en forma de una sal HCl sólida blanquecina (140 mg). LC-MS: 420  $[M + H]^+$ .  $^1H$  RMN: (DMSO) 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 1H), 5,74 - 5,68 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 4H), 7,70 - 7,767 (m, 4H), 8,01 (brs, 3H).

Preparación 9: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico

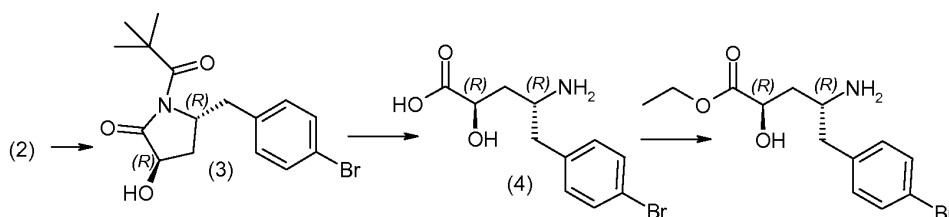


A una solución del éster t-butílico del ácido (S)-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxílico (38 g, 107 mmol) en DCM anhidro (250 mL) se le añadió TFA (20 mL, 0,27 mol) a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se diluyó el residuo con EtOAc (300 mL) y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado (3 x 200 mL), agua (200 mL), solución acuosa saturada



de NaCl (250 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para producir el Compuesto 1 crudo (24 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 254 [M + H].

5 A una solución de NaH (8,6 g, 250 mmol) en THF anhidro (200 mL) se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 1 (24 g, 94 mmol) en THF anhidro (200 mL) durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se le añadió cloruro de pivaloilo (18 g, 150 mmol) gota a gota sobre 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (300 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para producir el producto crudo, que se purificó adicionalmente mediante  
10 cromatografía (hexanos: EtOAc = 25:1) para proporcionar el Compuesto 2 (18 g) como un sólido amarillo claro. LCMS: 360 [M + Na].

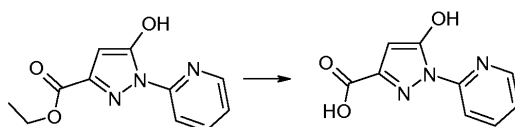


15 A una solución del Compuesto 2 (18 g, 53 mmol) en THF anhidro (250 mL) se le añadió gota a gota NaHMDS (47,7 mL, 96 mmol) durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 90 minutos, se le añadió una solución de (+)-(8,8-diclorocorfisulfonil)-oxaziridina (31,6 g, 106 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 horas, se inactivó la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (400 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (300 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentró para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía (hexanos: EtOAc = 15:1) para producir el Compuesto 3 (8,9 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 376 [M + Na].

25 Se calentó una disolución del Compuesto 3 (8,9 g, 25 mmol) en HCl concentrado (81 mL, 81 mmol) a  $100^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Se concentró la mezcla a continuación para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante lavado con  $\text{Et}_2\text{O}$  para producir el Compuesto 4 (7 g) en forma de una sal HCl sólida amarilla clara. LC-MS: 323 [M + H].

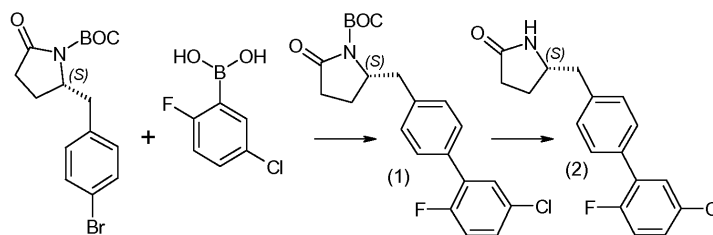
30 Se combinó una solución del Compuesto 4 (7 g, 22 mmol) en EtOH (10 mL) con HCl 8 M en EtOH (120 mL, 960 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 16 horas, después se concentró. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante lavado con  $\text{Et}_2\text{O}$  para producir el compuesto del título (6 g) en forma de una sal HCl sólida amarilla clara. LC-MS: 352 [M + H].

### 35 Preparación 10: Ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico



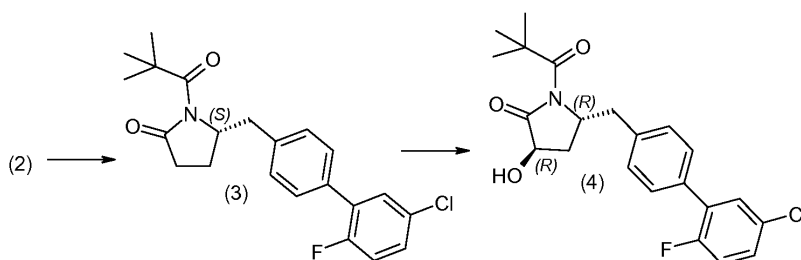
40 A una suspensión del éster etílico del ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (351,6 mg, 1,5 mmol) en MeOH (5,0 mL, 120 mmol) a temperatura ambiente se le añadió monohidrato de LiOH (126,5 mg, 3,0 mmol), formando una clara solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se concentró la solución. Al residuo resultante se le añadió HCl acuoso 1 N para alcanzar un pH ~ 2, formando un precipitado. Se añadió agua (4,0 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua y se secaron al vacío para producir los compuestos del título en forma de un sólido  
45 blanco (128 mg).

### Preparación 11: Ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



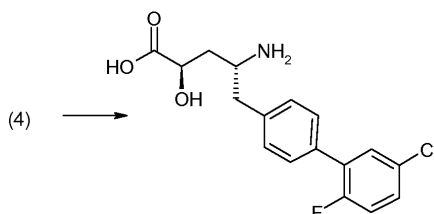
5 A una solución del éster t-butílico del ácido (S)-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxílico (25 g, 70,6 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) se le añadió ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (24,6 g, 141 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,1 g, 3,5 mmol) y una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,8 g, 141 mmol) en agua (90 mL), a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. Se añadió agua (500 mL) y el disolvente se evaporó. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 200 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (300 mL) y se filtraron. El filtrado se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía para proporcionar el Compuesto 1 (22,7 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 829,2 [2M + Na<sup>+</sup>].

15 A una solución del Compuesto 1 (4,9 g, 12,1 moles) en DCM (100 mL) se le añadió TFA (4,5 mL, 60,7 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la evaporación del disolvente, se diluyó el residuo con EtOAc (100 mL), después se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 100 mL), agua (2 x 100 mL), solución acuosa saturada de NaCl (100 mL) y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir el Compuesto 2 crudo (combinado con un lote separado para un total de 16,9 g). LC-MS: 304 [M + H].

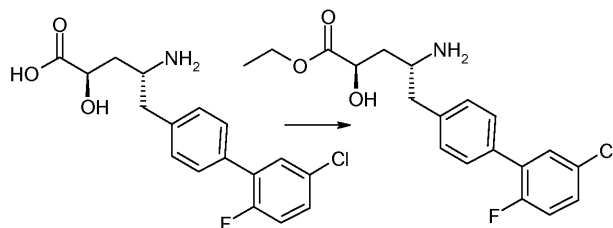


20 A una solución de NaH (2,4 g, 695 mmol) en THF (200 mL) se le añadió gota a gota una solución del Compuesto 2 (8,5 g, 278 mmol) en THF (50 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se le añadió cloruro de pivaloilo (5 g, 41,7 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 9,5 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta rendir el producto crudo que se purificó por cromatografía para producir el Compuesto 3 (18 g) como un sólido amarillo. LC-MS: 388 [M + H<sup>+</sup>].

30 A una solución del Compuesto 3 (9 g, 23,2 mmol) en THF (200 mL) se le añadió gota a gota NaHMDS (20,9 mL, 41,8 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a -78°C, se le añadió una solución de (+)-(8,8-diclorocorfisulfonil)oxaziridina (10,4 g, 34,8 mmol) en THF (50 mL). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con HCl 1 M (400 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (400 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (400 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía para producir el Compuesto 4 (8,8 g) como un producto blanco semisólido. LC-MS: 426,1 [M + Na<sup>+</sup>].



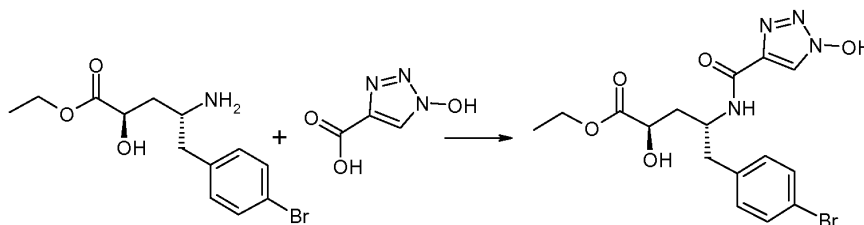
40 Se añadió una solución del Compuesto 4 (8,8 g, 21,8 mmol) en EtOH (12 mL) a HCl concentrado (200 mL) y se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla luego para producir el producto crudo que se purificó mediante lavado con Et<sub>2</sub>O (100 mL) para producir el compuesto del título en forma de una sal HCl sólida (7,5 g). LC-MS: 338 [M + H<sup>+</sup>].

Preparación 12: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico

- 5 Se calentó una solución del Compuesto 5 (7,5 g, 20,1 mmol) en EtOH/HCl (100 mL) a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla y el producto crudo se purificó lavando con Et<sub>2</sub>O (200 mL) para producir el compuesto del título (6,5 g) en forma de una sal HCl sólida blanca. LC-MS: 366,1 [M + H<sup>+</sup>].

Preparación 13: Éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

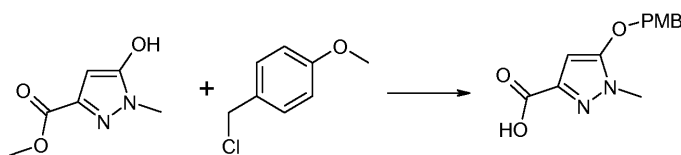
10



- 15 Se preparó ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico combinando éster etílico del ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3] triazol-4-carboxílico (2,0 g, 13 mmol), EtOH (25 mL, 430 mmol) y una disolución previamente disuelta de monohidrato de LiOH (1,6 g, 38,2 mmol) y agua (10 mL, 600 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se concentró parcialmente y se acidificó con HCl para provocar la precipitación. El sólido se filtró y se secó al vacío para producir 1,3 g del ácido deseado.

- 20 Se combinó el ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (163 mg, 1,3 mmol) con HCTU (523 mg, 1,3 mmol) y DMF, y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (661 µL, 3,8 mmol) y éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-pentanoico (0,400 g, 1,26 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (columna C18; MeCN al 20-70% en agua con TFA al 5%) para producir el compuesto del título (330 mg).

25

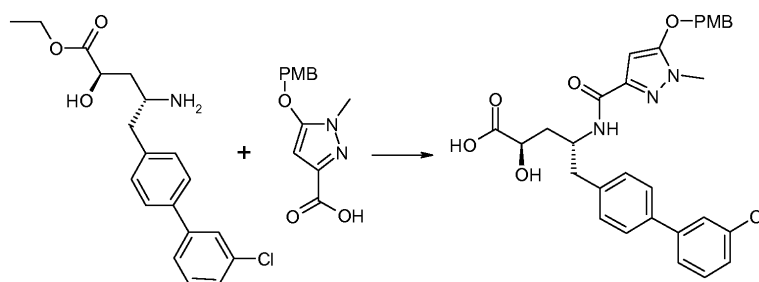
Preparación 14: Ácido 5-(4-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

- 30 A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (200 mg, 1 mmol) en DMF (992 µL, 12,8 mmol) a 0°C se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg, 1,4 mmol). Después de 10 minutos a 0°C, se le añadió cloruro de p-metoxibencilo (208 µL, 1,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 1 hora, antes de permitir que se enfriara a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (2,6 mL, 63,2 mmol), seguido de LiOH (61,4 mg, 2,6 mmol) en agua (2,6 mL, 142 mmol), y se controló la reacción hasta completarse. Se eliminó el disolvente al vacío. Se agregó agua al vial y el producto crudo se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N. Los sólidos se filtraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (350 mg).

35

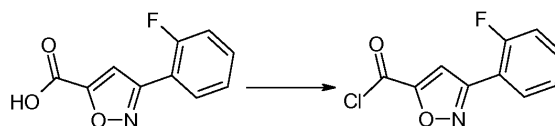
Preparación 15: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[[5-(4-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil]amino]pentanoico

40



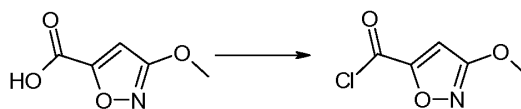
Se combinó el ácido 5-(4-metoxi-benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (118,8 mg, 453  $\mu\text{mol}$ ) con HCTU (187,3 mg, 453  $\mu\text{mol}$ ) y DMF (2,0 mL, 25,9 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron DIPEA (225  $\mu\text{L}$ , 1,3 mmol) y éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150 mL, 25,9 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió EtOH (1,5 mL, 25,9 mmol), seguido de una solución de LiOH 1 M en agua (4,3 mL, 4,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente al vacío y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (171 mg).

#### Preparación 16: Cloruro de 3-(2-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonilo



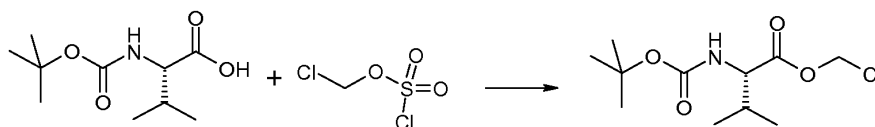
Se añadió cloruro de oxalilo (0,07 mL, 0,74 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carboxílico (77 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ) en THF (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró para producir el compuesto del título (79 mg), que se usó sin purificación adicional.

#### Preparación 17: Cloruro de 3-metoxiisoxazol-5-carbonilo



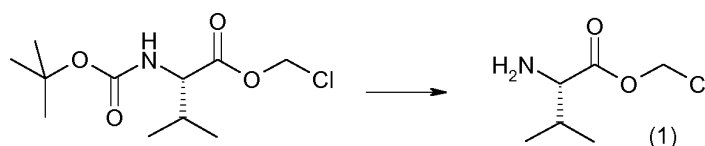
A una solución del ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (420 mg, 3 mmol) en THF (15 mL) y DMF (1 gota) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (650  $\mu\text{L}$ , 7 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (430 mg).

#### Preparación 18: Éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico



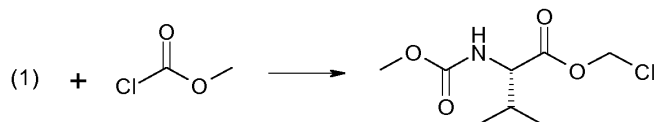
A una mezcla de ácido (S)-2-(t-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28,6 g, 130 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (44 g, 520 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (4,4 g, 13 mmol) en DCM (200 mL) y agua (200 mL) se le añadió sulfoclorhidrato de clorometilo (26 g, 158 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 300 mL), y la capa de DCM se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo:EA = 15:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 g). LC-MS: 266  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Preparación 19: Éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico



A una solución de éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (35 g, 132 mmol) en DCM (200 mL) se le añadió gota a gota una solución de TFA (50 mL) en DCM (100 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío para producir el Compuesto 1 crudo en forma de un aceite amarillo (21,8 g). LCMS: 166 [M + H]<sup>+</sup>.

5

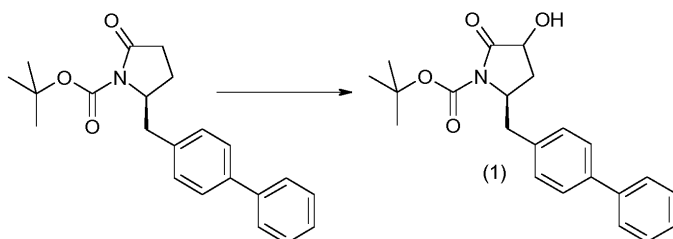


A una mezcla del Compuesto 1 (21,8 g, 139 mmol) y cloroformiato de metilo (12 mL, 157 mmol) en THF (1 L) se le añadió TEA (38 mL, 278 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo:EtOAc = 6:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (20,3 g). LC-MS: 224 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,97 - 1,0 (m, 6H), 2,16 - 2,21 (m, 1H) 3,68 (s, 1H), 4,14 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,76 - 5,91 (m, 2H).

10

#### Preparación 20: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico

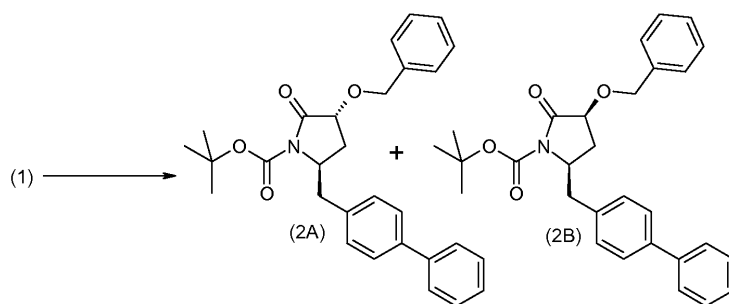
15



A una solución agitada de éster t-butílico del ácido (S)-2-bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidin-1-carboxílico (4,4 g, 12,4 mmol) en THF anhidro (70 mL) se le añadió una solución de LiHMDS 1 M en THF (28 mL) durante 15 minutos a -65°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a -65°C, se le añadió oxodiperoximolibdeno (piridina) (triamida hexametilfosfórica) (9 g, 18,6 mmol). La mezcla se agitó durante otras 2 horas a -35°C, después se le añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (60 mL). Se recogió la capa orgánica y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (60 mL x 3) y NaCl acuoso saturado (60 mL x 2), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para producir el Compuesto 1 como un producto blanco sólido (1,8 g). LC-MS: 757 [2M + Na].

20

25



A una solución del Compuesto 1 (1,8 g, 5,0 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se le añadió DMAP (122 mg, 1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,5 g, 14,9 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 horas a 0°C, se añadió cloruro de bencilo (1,0 g, 7,4 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a 0°C, después se le añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). Se recogió la capa orgánica y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL x 2) y solución acuosa saturada de NaCl (50 mL x 1), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los sólidos se separaron por filtración y se concentró el filtrado para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 4:1) para producir el Compuesto 2A (471 mg) y el Compuesto 2B (883 mg) en forma de sólidos blancos. LC-MS: 494 [M + Na]; 965 [2M + Na].

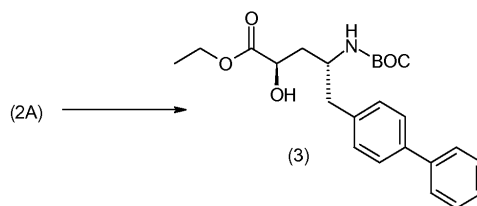
30

35

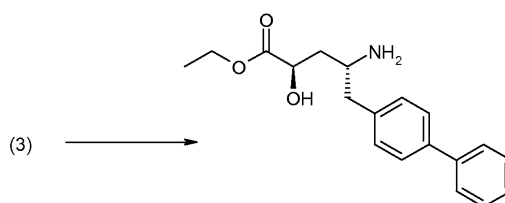
Compuesto 2A: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8,02 (m, 2H), 7,57 - 7,25 (m, 12H), 5,42 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 9H).

40

Compuesto 2B: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8,06 (m, 2H), 7,58 - 7,18 (m, 12H), 5,53 - 5,41 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,63 (m, 9H).



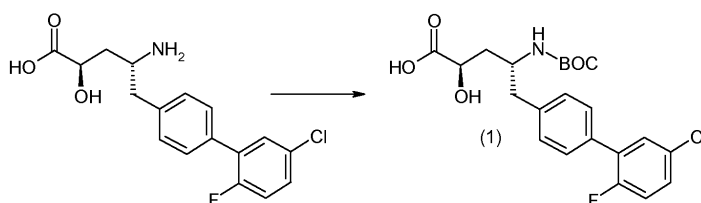
A una solución agitada del Compuesto 2A (471 mg, 1 mmol) en EtOH anhidro (10 mL) se le añadió  $K_2CO_3$  anhidro (691 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, se filtraron los sólidos. Al filtrado se le añadió agua (30 mL), DCM (30 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (5 mL). Se separó la capa acuosa y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (50 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 6:1) para producir el Compuesto 3 en forma de un sólido blanco (275 mg). LC-MS: 436 [M + Na], 849 [2M + Na].



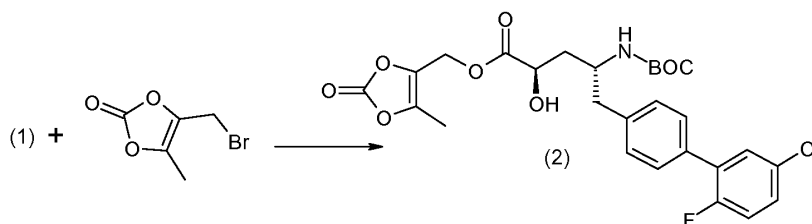
Al EtOH (5 mL) se le añadió cloruro de acetilo (685 mg) a  $-30^\circ C$ . Después de agitar durante 1 hora a  $-30^\circ C$ , se le añadió una solución del compuesto 3 (275 mg, 665 mmol) en EtOH anhidro (5 mL). La mezcla se calentó a  $25^\circ C$  y se agitó durante 3 horas a  $25^\circ C$ . Después de la evaporación del disolvente, se lavó el residuo con  $Et_2O$  anhidro frío (10 mL) para producir el compuesto del título en forma de una sal HCl sólida blanca (207 mg). LC-MS: 314 [M + H], 649 [2M + Na].

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,99 (m, 3H), 7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,48 - 7,35 (m, 5H), 6,08 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,97 - 2,95 (m, 2H), 1,89 - 1,87 (m, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 3H).

Preparación 21: Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

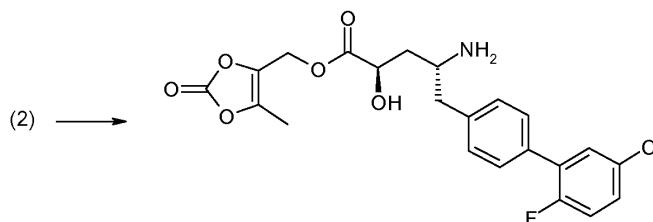


A una suspensión del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (sal HCl; 10,3 g, 27,6 mmol) en THF (45 mL) se le añadió NaOH acuoso (3,3 g, 82,8 mmol). Se añadió una solución de  $(BOC)_2O$  (9,6 g, 44,2 mmol) en THF (25 mL) gota a gota a  $0^\circ C$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el THF y se disolvió el residuo en agua (50 mL). La solución se acidificó a pH = 3 con solución acuosa HCl (2 N). El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó la torta con agua (20 mL) y se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido blanco (9,0 g). LC-MS: 438 [M + H] $^+$ .



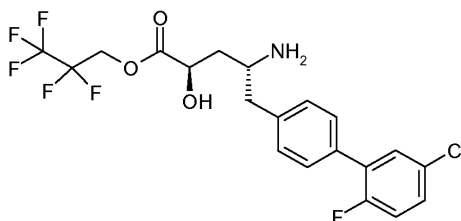
A una solución del Compuesto 1 (2 g, 4,6 mmol) y 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (880 mg, 4,6 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió  $K_2CO_3$  (947 mg, 6,8 mmol) y KI (152 mg, 0,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó la mezcla con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 100 mL), se secaron sobre  $Na_2SO_4$

anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (DCM:EtOAc = 10:1) para producir el Compuesto 2 como una espuma amarilla (2,3 g). LCMS:572 [M + Na]<sup>+</sup>.



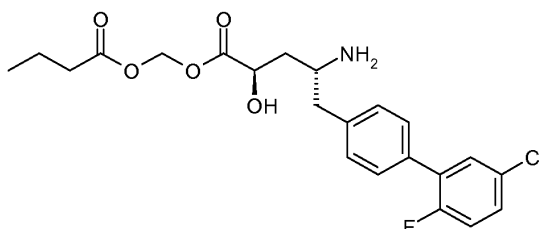
5 Se agitó una solución del Compuesto 2 (2,3 g, 4,2 mmol) en HCl/dioxano (50 mL, 3,3 M) a temperatura ambiente por 2 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con EtOAc (10 mL) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g). LC-MS: 450,0 [M + H]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,85 - 1,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,99 (br, 2H), 3,57 (br, 1H), 4,26 - 4,42 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 3H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,53 - 7,68 (m, 3H), 7,99 (s, 3H).

Preparación 22: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-yl)-2-hidroxi-pentanoico



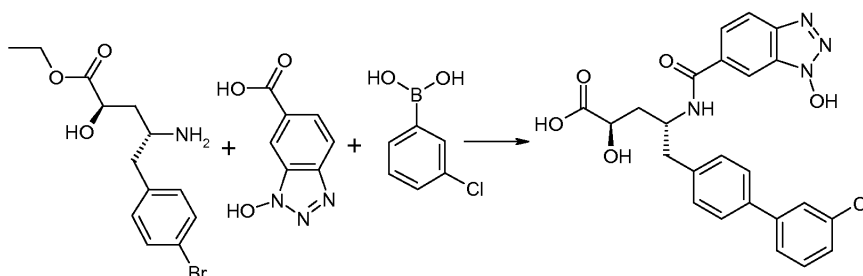
15 Usando los procedimientos descritos aquí, también se puede preparar el compuesto del título.

Preparación 23: Éster butirilo-ximetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-yl)-2-hidroxi-pentanoico



Usando los procedimientos descritos aquí, también se puede preparar el compuesto del título.

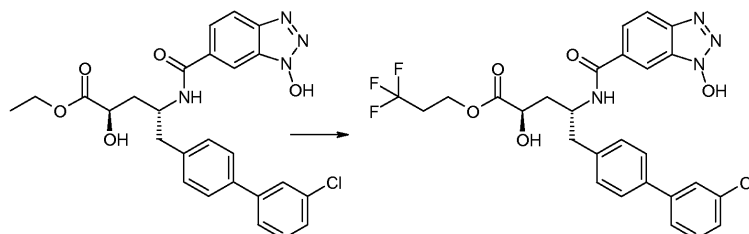
25 EJEMPLO 1A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-yl)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico



30 Se combinaron ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (56,6 mg, 316 μmol) y HCTU (131 mg, 316 μmol) en DMF, y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (83 μL, 474 μmol) y éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-pentanoico (50 mg, 0,2 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (columna C18. MeCN al 20-70% en agua con TFA al 5%). Las fracciones limpias se liofilizaron (40 mg). Estos sólidos se combinaron entonces con ácido 3-clorofenilborónico (44,5 mg, 285 μmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 mg, 474 μmol), EtOH (0,8 mL, 10 mmol) y agua (0,2 mL, 10 mmol). Se añadió SilicaCat® DPP-Pd (cargando 0,28 mmol/g, 57 mg, 16 μmol) y la mezcla resultante se calentó a

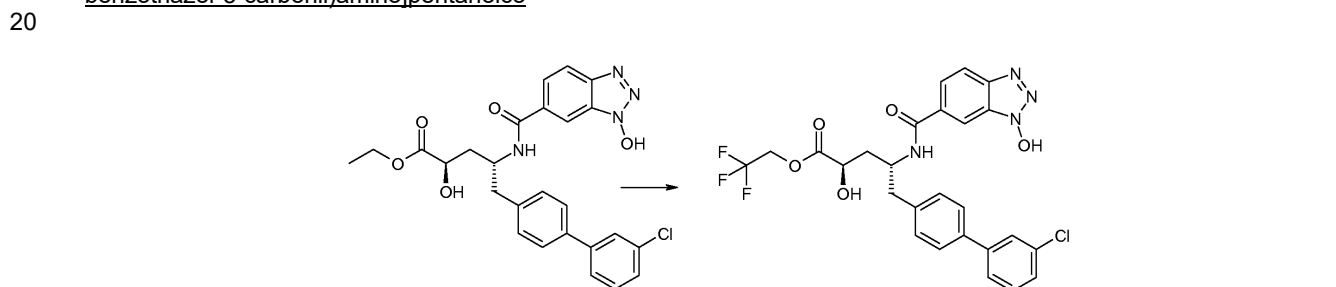
100°C durante 10 minutos en microondas. La mezcla se filtró y se le añadió LiOH 1 M en agua (1,3 mL, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (20,2 mg, pureza del 95%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{24}H_{21}ClN_4O_5$ , 481,12; encontrado 481,2.

5 **EJEMPLO 1B: Éster 3,3,3-trifluoropropílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico**



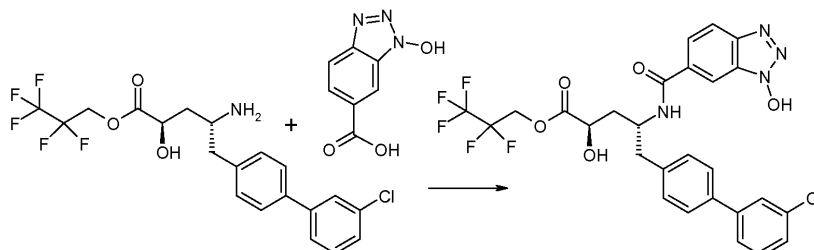
10 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (196  $\mu$ L, 786  $\mu$ mol) a una solución de éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (50,0 mg, 98,2  $\mu$ mol) en 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (336 mg, 3,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla al vacío para producir un sólido blanco, que se purificó por HPLC preparativa (cromatografía en columna C18 utilizando MeCN al 40-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, pureza del 100%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{24}ClF_3N_4O_5$ , 577,14; encontrado 577,1.

15 **EJEMPLO 1C: Éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico**



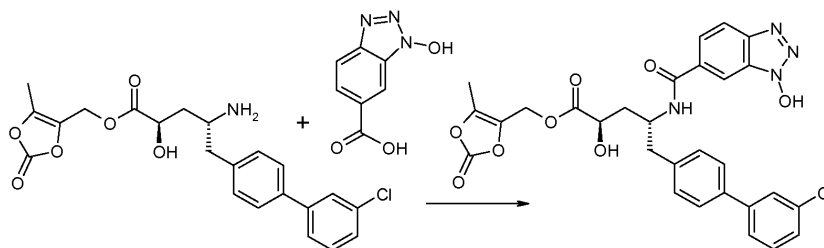
25 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (196  $\mu$ L, 786  $\mu$ mol) a una solución de éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (50,0 mg, 98,2  $\mu$ mol) en 2,2,2-trifluoroetanol (215  $\mu$ L, 3,0 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla al vacío para producir un líquido incoloro claro, que se purificó por HPLC preparativa (cromatografía en columna C18 usando MeCN al 40-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15,2 mg, pureza del 99%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{26}H_{22}ClF_3N_4O_5$ , 563,12; encontrado 563,2.

30 **EJEMPLO 1D: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico**

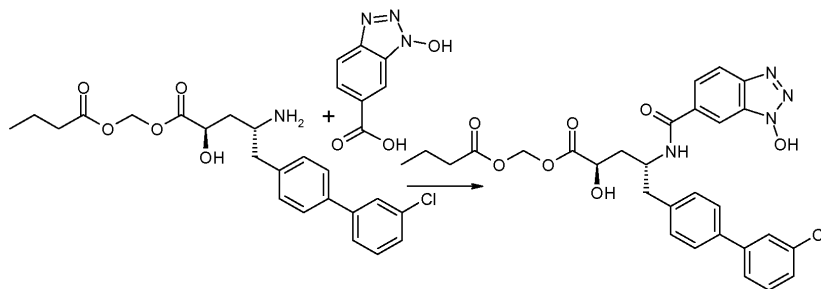


35 Se añadió HATU (37,9 mg, 99,6 mmol) a una solución de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (14,9 mg, 83  $\mu$ mol) en DMF (0,5 mL, 6,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 66,4 mmol) a la mezcla, seguido de DIPEA (35  $\mu$ L, 0,2 mmol) gota a gota durante 5 minutos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla al vacío para producir un líquido amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,9 mg, pureza del 100%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{22}Cl_5N_4O_5$ , 613,12; encontrado 613,0.

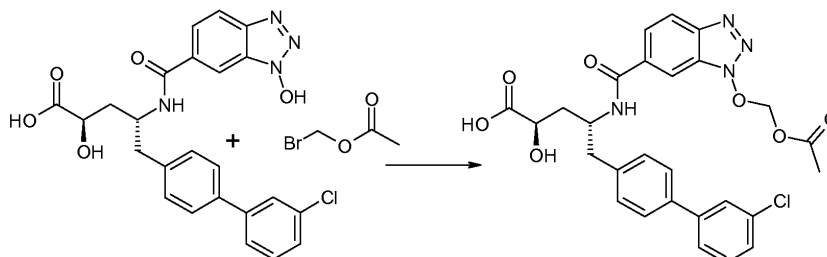


EJEMPLO 1E: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico

5 Se añadió HATU (37,9 mg, 99,6  $\mu\text{mol}$ ) a una solución de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (14,9 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL, 6,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (28,7 mg, 66,4  $\mu\text{mol}$ ) a la mezcla, seguido de DIPEA (35  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) gota a gota durante 5 minutos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla al vacío para producir un líquido amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37,8 mg, pureza del 98,5%). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_8$ , 593,14; encontrado 593,0.

EJEMPLO 1F: Éster butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico

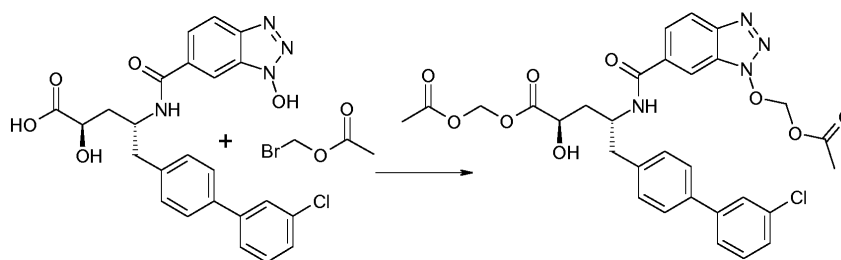
20 Se añadió HATU (37,9 mg, 99,6  $\mu\text{mol}$ ) a una solución de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (14,9 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL, 6,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió éster butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (27,9 mg, 66,4  $\mu\text{mol}$ ) a la mezcla, seguido de DIPEA (35  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) gota a gota durante 5 minutos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla al vacío para producir un líquido amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,2 mg, pureza del 98,2%). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_7$ , 581,17; encontrado 581,2.

EJEMPLO 1G: Ácido (2R,4R)-4-[(3-acetoximetoxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

35 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (270 mL, 1,1 mmol) a una solución de ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (130 mg, 270  $\mu\text{mol}$ ) en alcohol bencílico (559  $\mu\text{L}$ , 5,4 mmol), y se agitó a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se purificó después (cromatografía en columna C18, de 55 g utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir un sólido blanquecino. Se añadió acetato de bromometilo (45,5 mg, 297  $\mu\text{mol}$ ) a una solución de este sólido blanquecino y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (82,2 mg, 595  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (3,1 mL, 40,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó después (cromatografía en columna, usando MeCN al 40-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir un

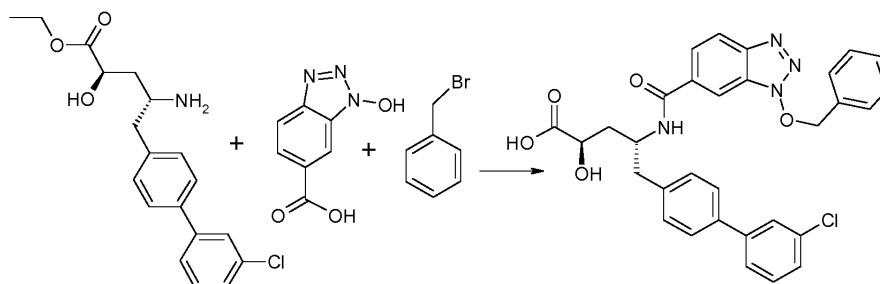
líquido viscoso incoloro transparente. Pd al 10%/C, 50% de humedad (cargando 0,45 mmol/g, 30,0 mg, 13,5  $\mu$ mol) a una solución de este líquido viscoso incoloro transparente en MeOH (4,1 mL, 102 mmol) y se agitó la mezcla resultante bajo atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir un líquido incoloro transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna C18, de 55 g, usando MeCN al 30-85% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (14,0 mg) como un sólido blanco. MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$ , 553,14; encontrado 553,1.

EJEMPLO 1H: Éster acetoximetílico del ácido (2R,4R)-4-[(3-acetoximetoxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



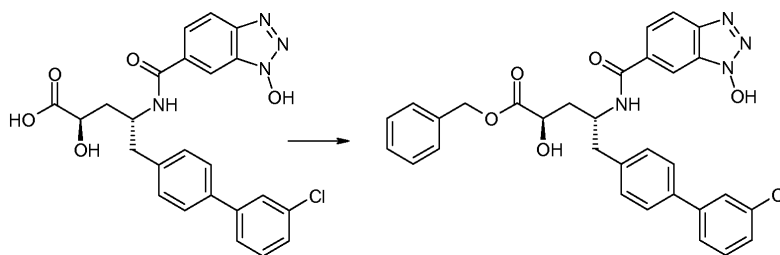
Se añadió  $Et_3N$  (7,0 mL, 50  $\mu$ mol) a una solución de ácido [(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42  $\mu$ mol) y acetato de bromometilo (6,52  $\mu$ L, 67  $\mu$ mol) en acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), y se agitó la mezcla resultante en un vial sellado a 65°C durante 5 horas. Se añadió TFA/DCM 1:1 (0,50 mL, 3,1 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró hasta producir un líquido amarillo claro. El líquido crudo se purificó por HPLC preparativa (cromatografía en columna C18, columna pequeña, utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (5,2 mg, pureza del 100%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{30}H_{29}ClN_4O_9$ , 625,16; encontrado 625,1.

EJEMPLO 1I: Acido (2R,4R)-4-[(3-benciloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



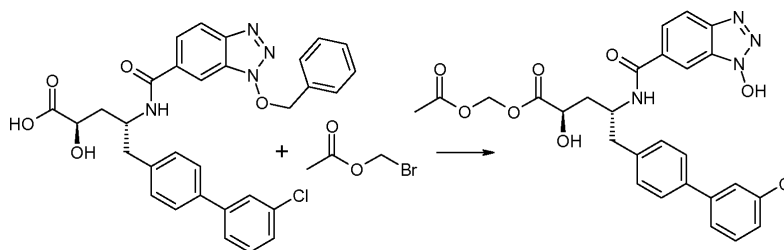
Se añadió HATU (246 mg, 647  $\mu$ mol) a una solución de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (116 mg, 647  $\mu$ mol) en DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió DIPEA (225  $\mu$ L, 1,3 mmol) a la mezcla, seguido de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150 mg, 431  $\mu$ mol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió LiOH 3,0 M en agua (1,7 mL, 5,2 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó después la mezcla (cromatografía en columna C18, columna de 55 g, usando MeCN al 40-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir un sólido blanco. Se añadió bromuro de bencilo (41  $\mu$ L, 345  $\mu$ mol) a una solución de este sólido en acetona (3,0 mL, 40,8 mmol).  $Et_3N$  (54  $\mu$ L, 388  $\mu$ mol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó el líquido amarillo claro crudo resultante (cromatografía en columna C18, columna de 55 g, usando MeCN al 40-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título (201 mg, pureza del 100%) en forma de un sólido blanco. MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$ , 571,17; encontrado 571.

EJEMPLO 1J: Éster bencilico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico



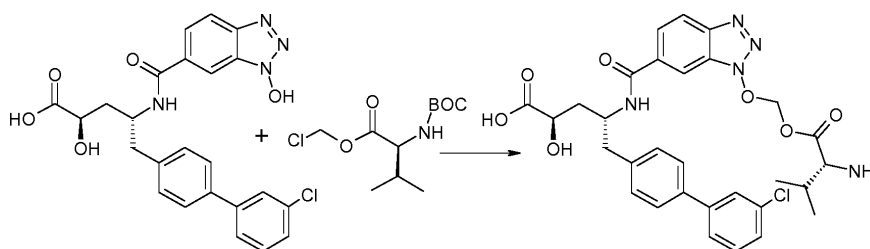
5 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (270  $\mu$ L, 1,0 mmol) a una solución de ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (130 mg, 270  $\mu$ mol) en alcohol bencílico 559  $\mu$ L, 5,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 15 minutos. La mezcla se purificó por medio de HPLC preparativa (cromatografía en columna C18 utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (16,0 mg, pureza del 99,2%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$ , 571,17; encontrado 571,1.

10 EJEMPLO 1K: Éster acetoximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico



15 Se añadieron acetato de bromometilo (6,7  $\mu$ L, 68,3  $\mu$ mol) y Et<sub>2</sub>O (11,7  $\mu$ L, 84  $\mu$ mol) a una solución de ácido (2R,4R)-4-[(3-benciloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (30,0 mg, 52,5  $\mu$ mol) en acetona (1,0 mL, 13,6 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora. Se añadió una gota de AcOH para neutralizar la reacción y se concentró la mezcla para producir un líquido amarillo claro. Se purificó el líquido crudo (cromatografía en columna C18, columna de 55 g, usando MeCN al 40-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir un sólido blanco. El sólido se disolvió en THF (1,0 mL, 12,3 mmol) y se añadió a la solución Pd al 10% / C, humedad del 50% (cargando 0,45 mmol/g, 5,8 mg, 2,6  $\mu$ mol), que se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado para producir un líquido incoloro transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía preparativa en columna C18, columna pequeña, utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,0 mg, pureza del 99%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$ , 553,14; encontrado 553,1.

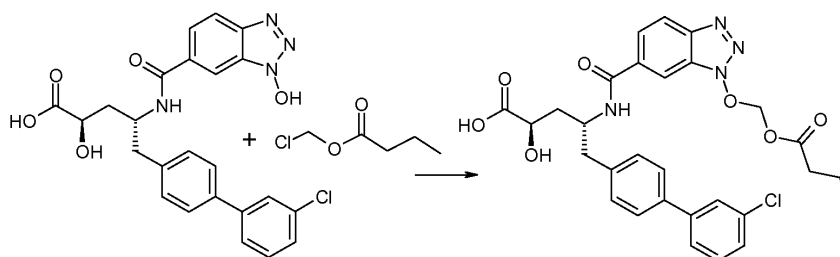
25 Ejemplo 1L: Ácido (2R,4R)-4-[(3-((R)-2-amino-3-metilbutiriloxi-metoxi)-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico



30 Se añadió Et<sub>3</sub>N (7,0  $\mu$ L, 50  $\mu$ mol) a una solución de ácido [(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42  $\mu$ mol) y éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (17,7 mg, 67  $\mu$ mol) en acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), y se agitó la mezcla resultante en un vial sellado a 65°C durante 5 horas. Se añadió TFA/DCM 1:1 (0,50 mL, 3,1 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró para producir un líquido amarillo claro. El líquido crudo se purificó mediante HPLC preparativa (cromatografía en columna C18, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de una sal HCl como un sólido blanco (6,2 mg, pureza del 96%). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$ , 610,20; encontrado 610,1.

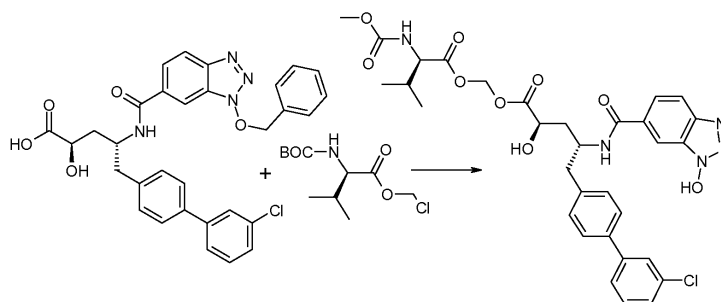
40

**EJEMPLO 1M:** Ácido (2R,4R)-4-[(3-butiriloximetil-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



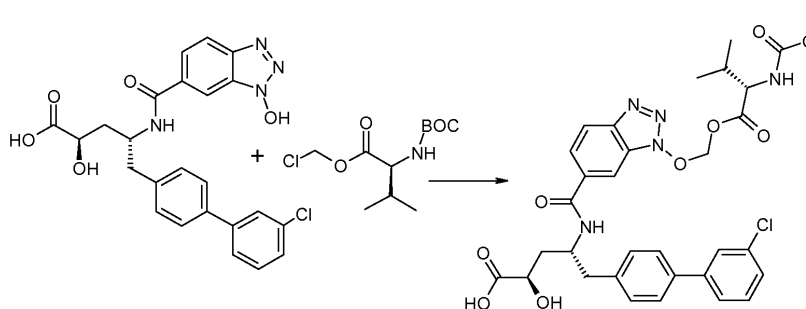
5 Se añadió Et<sub>3</sub>N (7,0 µL, 50 mmol) a una solución de ácido [(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42 µmol) y butirato de clorometilo (8,3 µL, 67 µmol) en acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), y se agitó la mezcla resultante en un vial sellado a 65°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla luego para producir un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó por HPLC preparativa (cromatografía en columna C18, columna pequeña, utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,3 mg, pureza del 94%). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, 581,17; encontrado 581,1.

15 **EJEMPLO 1N:** Éster (R)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico



20 Se añadieron éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18,1 mg, 68,3 µmol) y Et<sub>3</sub>N (11,7 µL, 84 µmol) a una solución de ácido (2R,4R)-4-[(3-benciloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 52,5 µmol) en acetona (1,00 mL, 13,6 mmol) y se agitó a 60°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla para producir un líquido amarillo, que se combinó con TFA/DCM 1:1 (1,0 mL, 6,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó el líquido crudo resultante (cromatografía en columna C18, columna de 55 g, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir un sólido blanco. El sólido se disolvió en DCM (0,5 mL, 7,8 mmol) a 0°C. Se añadió cloroformiato de metilo (6,1 µL, 78,8 µmol) seguido de Et<sub>3</sub>N (18,3 µL, 131 µmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una gota de AcOH para neutralizar la reacción y se concentró la mezcla para producir un líquido amarillo claro. El líquido crudo se combinó con Pd al 10% / C, 50% de humedad (cargando 0,45 mmol/g, 5,8 mg, 2,6 µmol) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir un líquido amarillo claro. El líquido crudo se purificó (cromatografía preparativa en columna C18, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA sólida blanca (7,5 mg, pureza del 99%). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>, 668,20; encontrado 668,1.

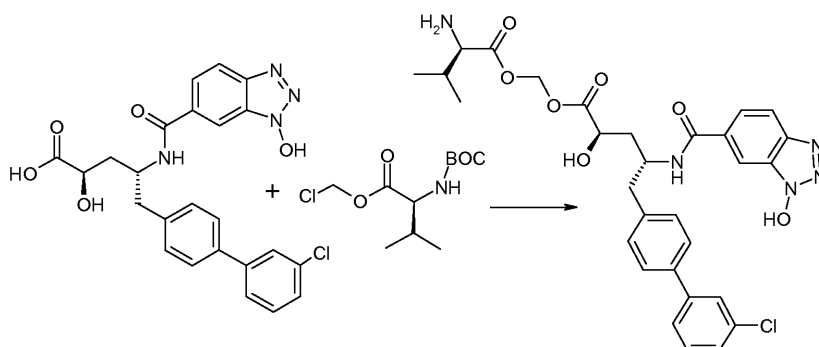
35 **EJEMPLO 1O:** Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetoxi]-3H-benzotriazol-5-carbonil]amino]pentanoico



Se añadió Et<sub>3</sub>N (7,0 µL, 50 µmol) a una solución de ácido [(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42 µmol) y éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (17,7 mg, 67 µmol) en acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), y se agitó la mezcla

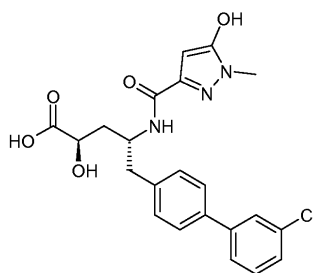
5 resultante en un vial sellado a 65°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla luego para producir un líquido amarillo. Se añadió cloroformiato de metilo (4,8 mL, 62 µmol) a una solución del líquido amarillo y Et<sub>3</sub>N (11,6 µL, 83 µmol) en DCM (0,5 mL, 7,8 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la mezcla al vacío y el líquido incoloro transparente resultante se purificó por HPLC a escala preparativa (cromatografía en columna C18, columna pequeña, utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA sólida blanca (5,1 mg, pureza del 99%). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>, 668,20; encontrado 668.

EJEMPLO 1P: Éster (R)-2-amino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanoico



15 Se añadieron éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18,1 mg, 68,3 µmol) y Et<sub>3</sub>N (11,7 µL, 84 µmol) a una solución de ácido (2R,4R)-4-[(3-benciloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 52,5 µmol) en acetona (1,00 mL, 13,6 mmol) y se agitó a 60°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla para producir un líquido amarillo, que se combinó con TFA/DCM 1:1 (1,0 mL, 6,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó el líquido crudo resultante (cromatografía en columna C18, columna de 55 g, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir un sólido blanco. El sólido se disolvió en THF (1,0 mL) y se le añadió Pd al 10% / C, 50% de humedad (cargando 0,45 mmol/g, 5,8 mg, 2,6 µmol) a la solución, que se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir un líquido amarillo claro. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna C18 a escala preparativa, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA sólida blanca (6,5 mg, pureza del 98%). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>, 610,20; encontrado 610,1.

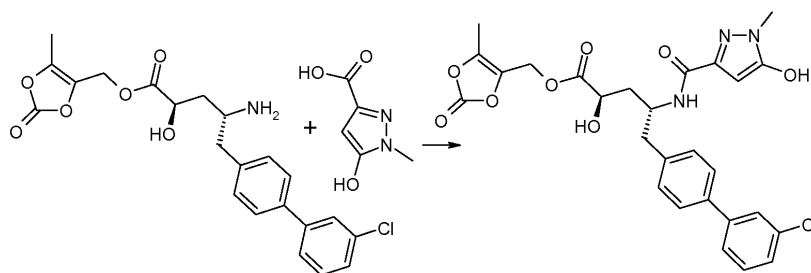
30 EJEMPLO 2A: Acido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



35 Se combinó ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (19,6 mg, 138 µmol) con HCTU (56,9 mg, 138 µmol) en DMF. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de añadir DIPEA (72 µL, 413 µmol) y éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron EtOH (402 µL, 6,9 mmol) y LiOH 1 M en agua (1,1 mL, 1,1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (6,4 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 444,12; encontrado 444,4.

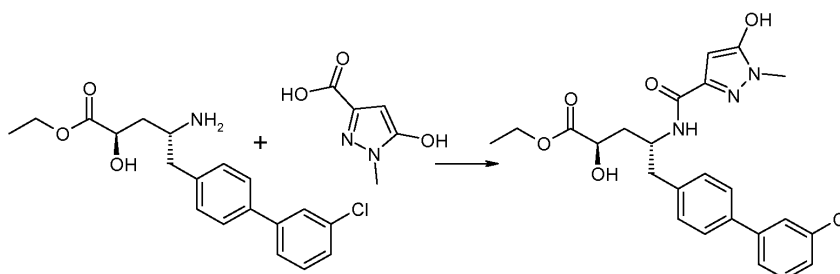
EJEMPLO 2B: Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico

45



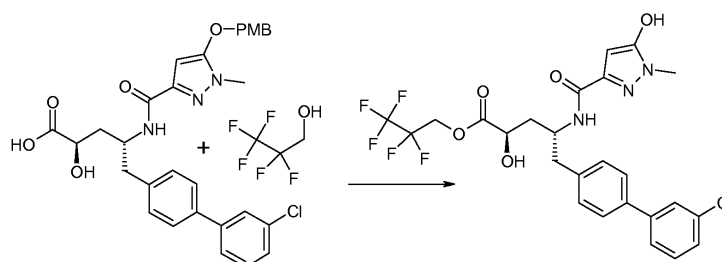
Se combinaron ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (5,6 mg, 39  $\mu\text{mol}$ ) y HCTU (16,2 mg, 39  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (166  $\mu\text{L}$ , 2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron DIPEA (19  $\mu\text{L}$ , 0,1 mmol) y éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (15,4 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente fue eliminado al vacío y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (7 mg). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_8$ , 556,14; encontrado 556,1.

10 EJEMPLO 2C: Éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



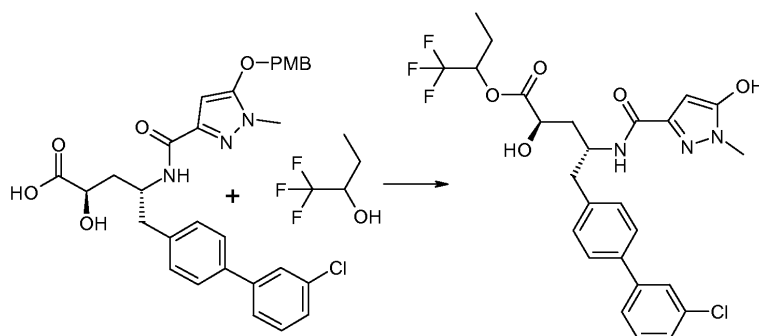
15 Se combinaron ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (122 mg, 862  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (361 mg, 949  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (1,0 mL, 13 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 86  $\mu\text{mol}$ ) y DIPEA (165  $\mu\text{L}$ , 949  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida y se disolvió el residuo en AcOH al 50% en agua (1,5 mL), se filtró, se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa y se liofilizó para producir el compuesto del título (11,1 mg). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5$ , 472,16; encontrado 472,2.

20 EJEMPLO 2D: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



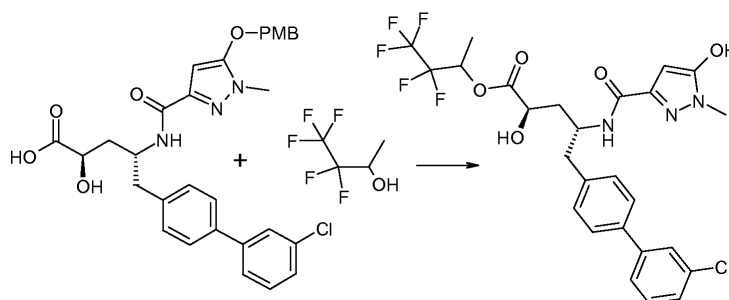
25 Se combinó el ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-(4-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico (28,0 mg, 49,6  $\mu\text{mol}$ ) con HOBt (40,2 mg, 298  $\mu\text{mol}$ ) y EDC (53  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) en DCM (0,4 mL, 6 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 minutos antes de la adición de 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (39,6  $\mu\text{L}$ , 397  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se controló la reacción hasta completarse. Después de 4 horas, se concentró la mezcla por evaporación rotatoria y se purificó el residuo (columna de fase inversa).

30 El residuo se disolvió en EtOAc (842  $\mu\text{L}$ , 8,6 mmol) y Pd al 10% / C, 50% de humedad (cargando 0,45 mmol/g, 31,9 mg, 14  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el residuo por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, pureza del 100%). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_5$ , 576,12; encontrado 576,1.

EJEMPLO 2E: Éster 1-trifluorometilpropílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico

5 Se combinó el ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[[5-(4-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil]amino]pentanoico (28,0 mg, 49,6  $\mu\text{mol}$ ) con HOBt (40,2 mg, 298  $\mu\text{mol}$ ) y EDC (53  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) en DCM (0,4 mL, 6 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 minutos antes de la adición de 1,1,1-trifluoro-2-butanol (50,9 mg, 397  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se controló la reacción hasta completarse. Después de 4 horas, se concentró la mezcla por evaporación rotatoria y se purificó el residuo (columna de fase inversa).

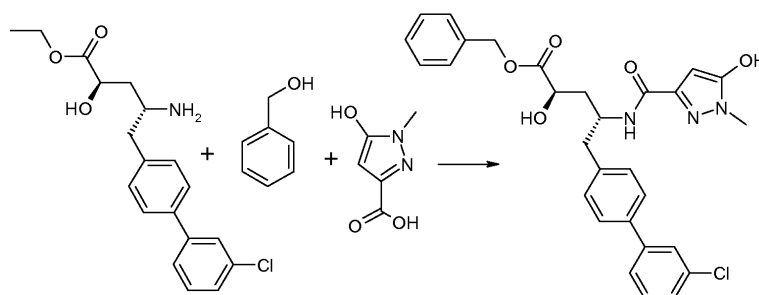
10 El residuo se disolvió en EtOAc (842  $\mu\text{L}$ , 8,6 mmol) y Pd al 10% / C, 50% de humedad (cargando 0,45 mmol/g, 31,9 mg, 14  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el residuo por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,3 mg, pureza del 99%). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ , 554,16; encontrado 554,1.

EJEMPLO 2F: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metilpropílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico

20 Se combinó el ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[[5-(4-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil]amino]pentanoico (28,0 mg, 49,6  $\mu\text{mol}$ ) con HOBt (40,2 mg, 298  $\mu\text{mol}$ ) y EDC (53  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol) en DCM (0,4 mL, 6 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 minutos antes de la adición de 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanol (65,2 mg, 397  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se controló la reacción hasta completarse. Después de 4 horas, se concentró la mezcla por evaporación rotatoria y se purificó el residuo (columna de fase inversa).

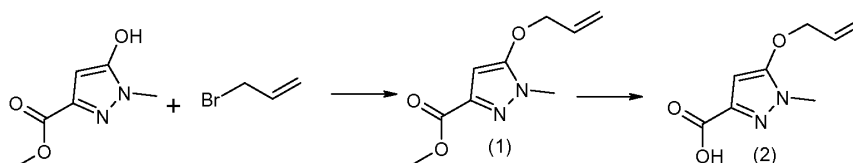
30 El residuo se disolvió en EtOAc (842  $\mu\text{L}$ , 8,6 mmol), y Pd al 10% / C, 50% de humedad (cargando 0,45 mmol/g, 31,9 mg, 14  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el residuo por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,8 mg, pureza del 98%). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_5$  590,14; encontrado 590,1.

35 EJEMPLO 2G: Éster bencílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



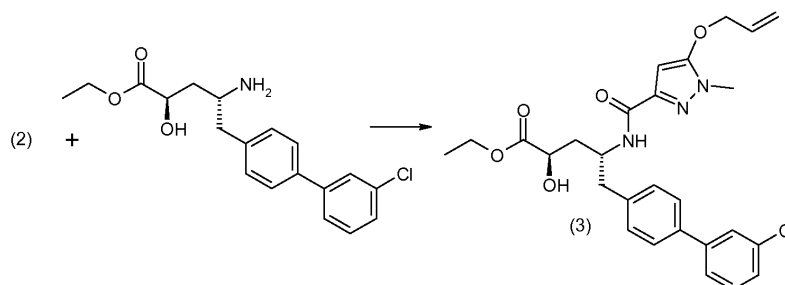
5 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-pentanoico (150,0 mg, 431  $\mu\text{mol}$ ), alcohol bencílico (446,2  $\mu\text{L}$ , 4,3 mmol) y HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (431  $\mu\text{L}$ , 1,7 mmol) a temperatura ambiente durante la noche, luego a 50°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se agitaron 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (30,6 mg, 216  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (98,4 mg, 259  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL, 5 mmol) durante 10 minutos, y luego se añadió a la mezcla concentrada, junto con DIPEA (113  $\mu\text{L}$ , 647  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH al 50% en agua (5 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título (81,4 mg).

EJEMPLO 2H: Éster butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)pentanoico



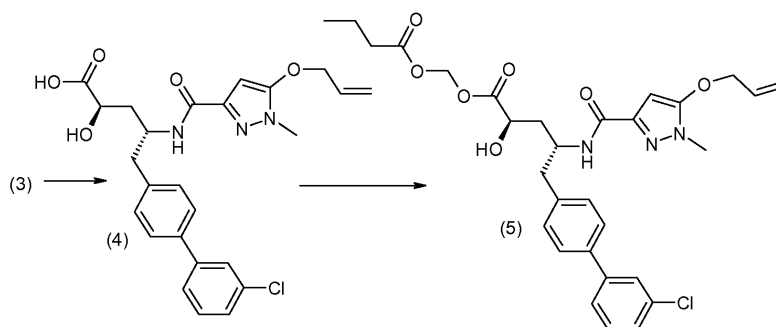
15 A una solución de éster metílico del ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3 g, 19,2 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,7 g, 19,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 min, se le añadió bromuro de alilo (2,3 g, 19,2 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (150 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (50 mL) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La solución se evaporó a continuación y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300, eluida con PE:EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para producir el Compuesto 1 como un blanco sólido (3 g). LC-MS: 197 [M + H]<sup>+</sup>.

25 A una solución del Compuesto 1 (3 g, 15 mmol) en THF (30 mL) se le añadió una solución de LiOH (550 mg, 23 mmol) en agua (15 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró al vacío. Se añadió agua (20 mL) al residuo y la mezcla se lavó con EtOAc (20 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaCl acuoso (30 mL) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La solución se evaporó a continuación para producir el Compuesto 2 como un sólido blanco (2,3 g). LC-MS: 183 [M + H]<sup>+</sup>.



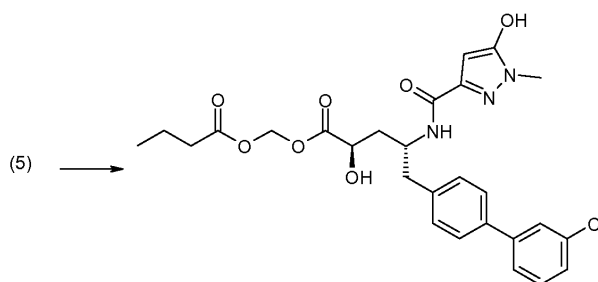
35 A una solución de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-5-(3'-metilbifenil-4-il)pentanoico (13 g, 7,1 mmol) y el Compuesto 2 (2,7 g, 7,1 mmol) en DMF (30 mL) se le añadieron PyBOP (3,7 g, 7,1 mmol) y DIPEA (1,8 g, 14,2 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (200 mL), se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (100 mL) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300, eluida con PE EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para producir el Compuesto 3 como un sólido de color amarillo claro (2,4 g). LC-MS: 512 [M + H]<sup>+</sup>.





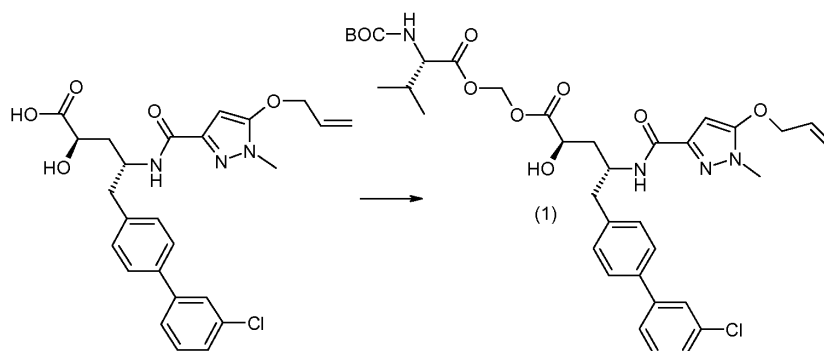
A una solución del Compuesto 3 (2,4 g, 4,7 mmol) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se le añadió LiOH (169 mg, 7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, se le añadió agua (50 mL) y se lavó la mezcla con EtOAc (2 x 20 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución se evaporó a continuación para producir el Compuesto 4 como un sólido amarillo (2 g). LC-MS: 484 [M + H]<sup>+</sup>.

Una suspensión del Compuesto 4 (400 mg, 830 μmol), NaI (248 mg, 1,7 mmol) y lutidina (173 mg, 1,7 mmol) en butirato de clorometilo (2 mL) se agitó a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (40 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300; eluido con PE:EtOAc de 5:1 a 2:1) para producir el Compuesto 5 como un sólido amarillo claro (200 mg). LC-MS: 584 [M + H]<sup>+</sup>.



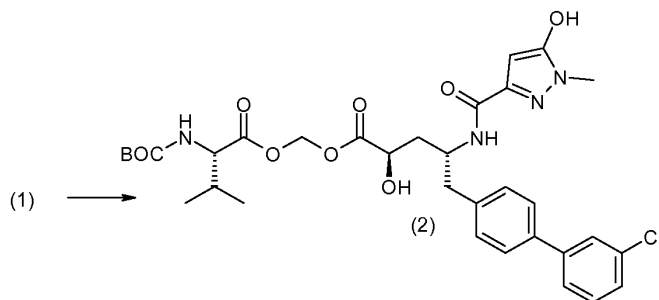
A una solución del Compuesto 5 (140 mg, 240 μmol) en DCM (5 mL) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83 mg, 70 μmol) Et<sub>3</sub>SiH (83 mg, 720 μmol) y AcOH (43 mg, 720 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 150 x 21,2 mm, 5 μ; MeCN-H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%) de 60% a 80%] para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (20 mg). LC-MS: 544 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Hz): δ 0,93 (t, 3H), 1,62 (q, 2H), 2,06 - 2,13 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,97 - 2,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 5,75 (dd, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 4H), 7,53 - 7,60 (m, 4H).

**EJEMPLO 2I:** Éster (S)-2-amino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



Una suspensión del ácido (2R,4R)-4-[(5-aliloxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (400 mg, 830 μmol), NaI (248 mg, 1,7 mmol) y lutidina (173 mg, 1,7 mmol) en éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (2 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se lavaron las

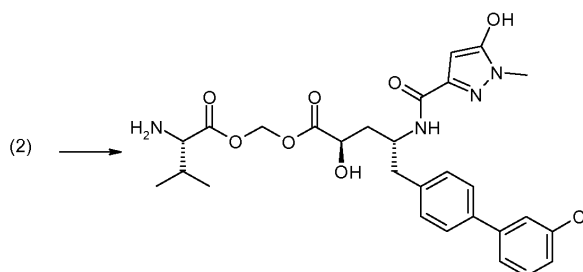
capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (40 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300, eluido con PE: EtOAc de 5:1 a 2:1) para producir el Compuesto 1 como un sólido de color amarillo claro (290 mg). LC-MS: 713 [M + H]<sup>+</sup>.



5

A una solución del Compuesto 1 (290 mg, 0,4 mmol) en THF (5 mL) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (70 mg, 60 μmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (312 mg, 2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para producir el Compuesto 2 crudo en forma de un sólido marrón (220 mg). LC-MS: 673 [M + H]<sup>+</sup>.

10

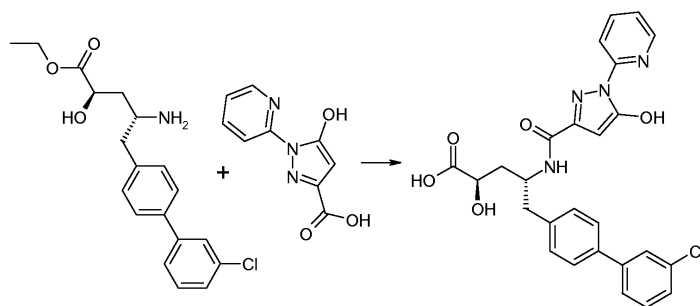


A una solución 1 M de HCl (g) en dioxano (5 mL) se le añadió el Compuesto 2 (220 mg, 330 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 150 x 21,2 mm, 5 μ; MeCN-H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%) del 35% al 45%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (100 mg). LC-MS: 573 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 Hz): δ 0,97 (d, 6H), 1,82 - 1,85 (m, 1H), 1,98 - 2,01 (m, 1H), 2,16 - 2,19 (m, 1H), 2,85 - 2,88 (m, 2 H), 3,58 (s, 3H), 3,99 - 4,01 (m, 1H), 4,18 - 4,20 (m, 1H), 4,23 - 4,25 (m, 1H) (dd, 2H), 7,28 - 7,47 (m, 4H), 7,60 - 7,69 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,55 (br, 2H).

15

20

EJEMPLO 3A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



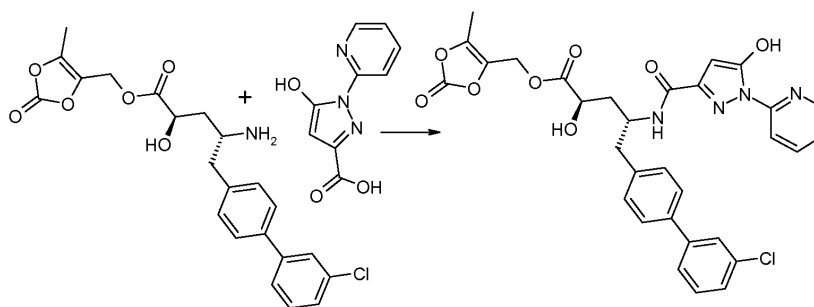
25

Se combinaron ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (59,0 mg, 287 μmol) y HCTU (131 mg, 316 μmol) en DMF (1,3 mL, 17,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico (100 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (150 μL, 862 μmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH y se le añadió una solución de LiOH 1 M en agua (1,4 mL, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (85 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 507,14; encontrado 507,1.

30

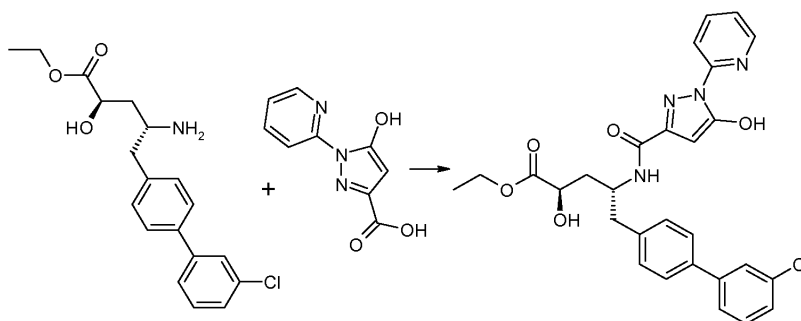
EJEMPLO 3B: Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico

35



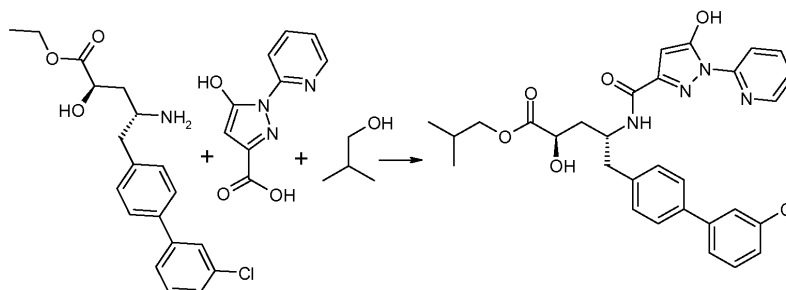
Se combinaron ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (8,1 mg, 39  $\mu\text{mol}$ ) y HCTU (16,2 mg, 39  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (166  $\mu\text{L}$ , 2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron DIPEA (19  $\mu\text{L}$ , 0,1 mmol) y éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (15,4 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (18 mg). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_8$ , 619,15; encontrado 619,1.

10 **EJEMPLO 3C: Éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico**



15 Se agitaron ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (23,6 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (52,5 mg, 138  $\mu\text{mol}$ ) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL, 11 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (40,0 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) y DIPEA (60,1  $\mu\text{L}$ , 345  $\mu\text{mol}$ ), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo en EtOAc (20 mL) y se lavó la capa orgánica con agua (2 x 5 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. Se disolvió la mitad del residuo en AcOH al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (6,1 mg). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5$ , 535,17; encontrado 535,4.

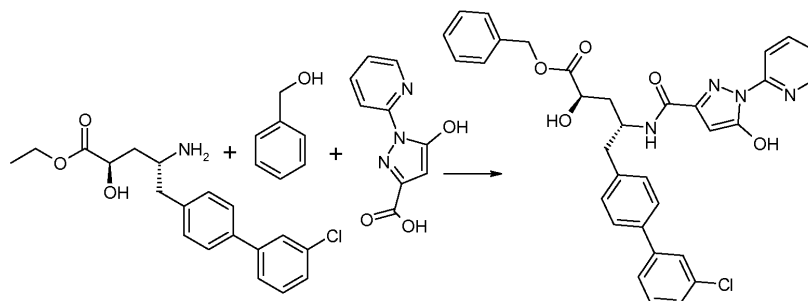
25 **EJEMPLO 3D: Éster isobutílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico**



30 Se agitaron ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (23,6 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (52,5 mg, 138  $\mu\text{mol}$ ) en N,N-dimetilacetamida (1,0 mL, 11 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (40,0 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) y DIPEA (60,1  $\mu\text{L}$ , 345  $\mu\text{mol}$ ), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo en EtOAc (20 mL) y se lavó la capa orgánica con agua (2 x 5 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. Se combinó una mitad del residuo con alcohol isobutílico (0,5 mL, 5 mmol) y HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (115  $\mu\text{L}$ , 460  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida, se disolvió el residuo en AcOH al 50% en agua (1,5 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa

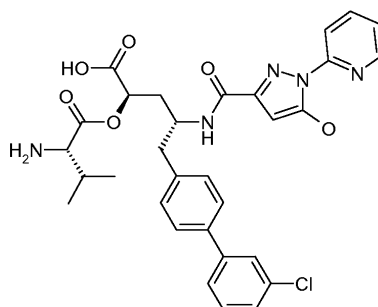
en fase inversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (9,1 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 563,20; encontrado 563,4.

5 EJEMPLO 3E: Éster bencílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



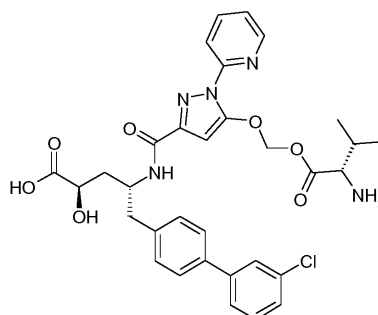
10 Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150,0 mg, 431 μmol), alcohol bencílico (446,2 μL, 4,3 mmol) y HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (431 μL, 1,7 mmol) a temperatura ambiente durante la noche, luego a 50°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se agitaron el ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (44,2 mg, 216 μmol) y HATU (98,4 mg, 259 μmol) en DMF (0,5 mL, 5 mmol) durante 10 minutos, y después se añadieron a la mezcla concentrada, junto con DIPEA (113 μL, 647 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH al 50% en agua (5 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para producir el compuesto del título (19,5 mg).

20 EJEMPLO 3F: Ácido (2R,4R)-2-((S)-2-amino-3-metilbutiriloxi)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanoico



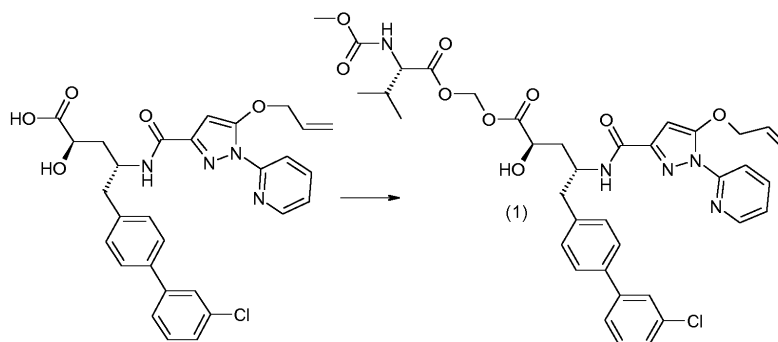
Usando los procedimientos descritos en la presente memoria, también se puede preparar el compuesto del título.

25 EJEMPLO 3G: Ácido (2R,4R)-4-((S)-2-amino-3-metilbutiriloxi-metoxi)-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil]amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

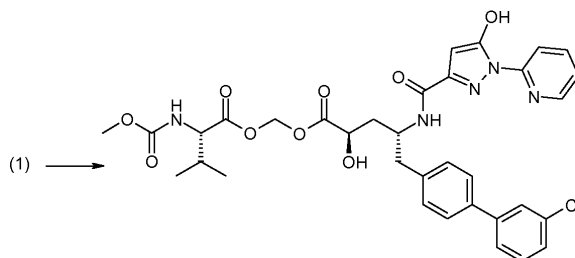


30 Usando los procedimientos descritos en la presente memoria, también se puede preparar el compuesto del título.

EJEMPLO 3H: Éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-amino]pentanoico

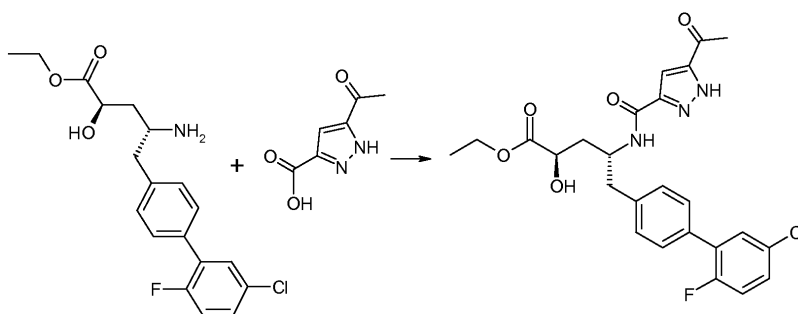


A una solución del ácido (2R,4R)-4-[(5-alióxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-(3'-clorobifenil-II)-2-hidroxipentanoico (220 mg, 0,4 mmol) y éster clorometílico del ácido ((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (180 mg, 0,8 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió 2,6-lutidina (130 mg, 1,2 mmol) y NaI (60 mg, 0,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó la mezcla con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 70 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido amarillo (160 mg). LC-MS: 734 [M + H]<sup>+</sup>.

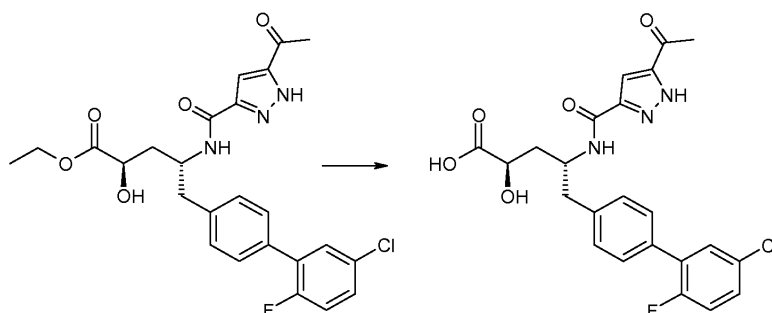


Una mezcla del compuesto 1 (140 mg, 190 μmol), Et<sub>3</sub>SiH (88 mg, 760 μmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 20 μmol) y AcOH (22 mg, 0,38 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por HPLC preparativa (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 μ, MeCN-H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%), desde 50% hasta 70%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg). LC-MS: 694 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 19,3, 11,4 Hz, 4H), 7,37 (dt, J = 28,2, 6,2 Hz, 5H), 5,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (dd, J = 12,5, 7,1 Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 0,90 (dd, J = 10,8, 6,9 Hz, 6H).

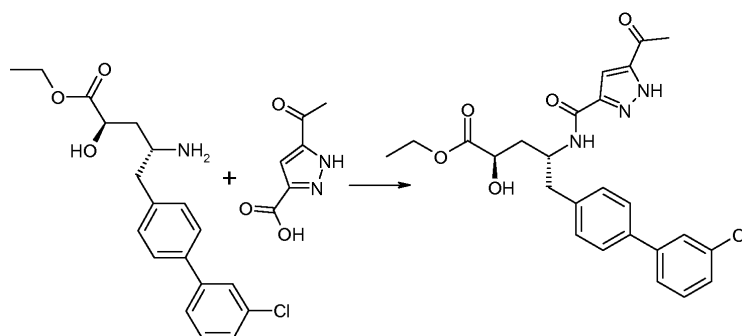
EJEMPLO 4A: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



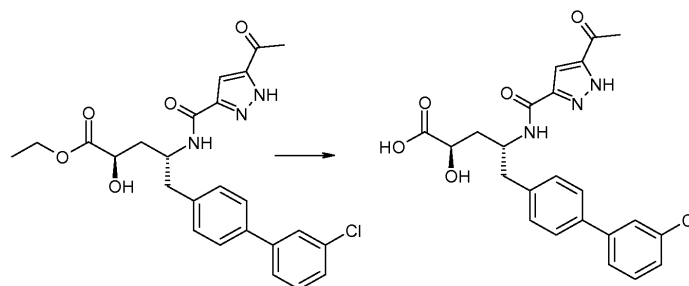
A una solución agitada del ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (50,9 mg, 330 μmol), HATU (125 mg, 330 μmol), y DIPEA (104 μL, 0,6 mmol) en DMF (0,6 mL, 7,7 mmol), se le añadió éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (110 mg, 300 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente. La mitad del material se purificó entonces mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (22 mg) como una sal de TFA. MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 502,15; encontrado 502,1.

EJEMPLO 4B: Ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

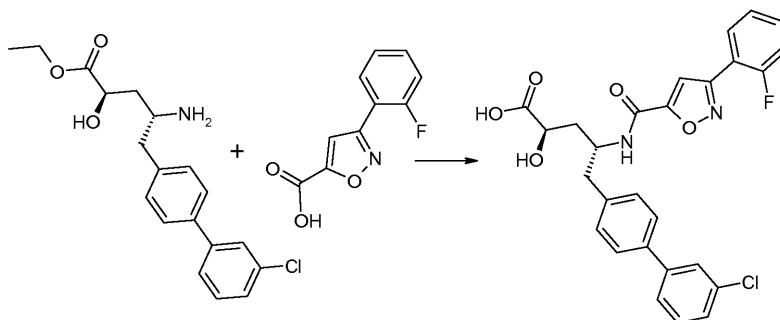
5 Se agitó éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (75 mg, 150  $\mu$ mol) a temperatura ambiente con LiOH (10,8 mg, 450  $\mu$ mol) en agua (450  $\mu$ L, 25 mmol) y EtOH (450  $\mu$ L, 7,7 mmol), durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó el material restante por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (11,6 mg) como una sal de TFA.

EJEMPLO 5A: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

15 A una solución agitada del ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (50,9 mg, 330  $\mu$ mol), HATU (125 mg, 330  $\mu$ mol), y DIPEA (104  $\mu$ L, 0,6 mmol) en DMF (0,6 mL, 7,7 mmol), se le añadió éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (104 mg, 300  $\mu$ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente. La mitad del material se purificó entonces por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (20 mg) en forma de una sal de TFA. MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 484,16; encontrado 484,1.

EJEMPLO 5B: Ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

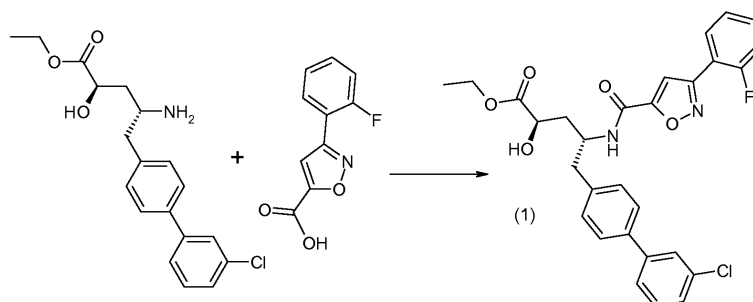
30 Se agitó el éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (72 mg, 150  $\mu$ mol) a temperatura ambiente con LiOH (10,8 mg, 450  $\mu$ mol) en agua (450  $\mu$ L, 25 mmol) y EtOH (450  $\mu$ L, 7,7 mmol), durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó el material restante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título (11,5 mg) como una sal de TFA.

EJEMPLO 6A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]amino]-2-hidroxipentanoico

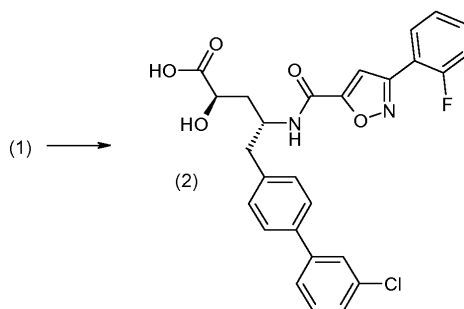
5 A una mezcla del ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carboxílico (14,3 mg, 69  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (26,2 mg, 69  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (0,5 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente, se le añadió éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (20,0 mg, 58  $\mu\text{mol}$ ) y DIPEA (20,0  $\mu\text{L}$ , 115  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MeOH (2,0 mL, 49 mmol), agua (1,0 mL, 56 mmol) y monohidrato de LiOH (9,7 mg, 230  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes se filtraron y se enjuagaron con MeCN y agua para producir el compuesto del título (17,1 mg). MS m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ , 509,12; encontrado 509.

EJEMPLO 6B: Éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]amino]-2-hidroxipentanoico

15

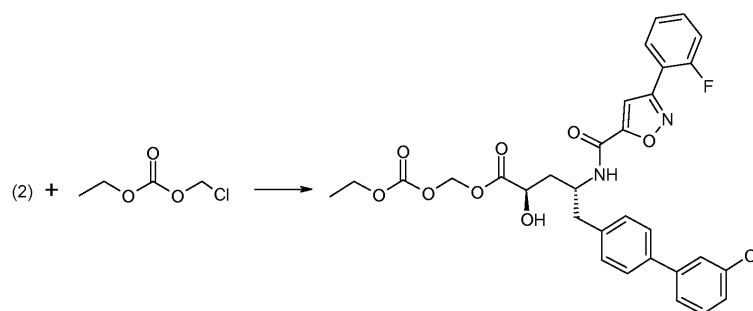


20 Se agitó una solución de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (sal HCl, 1,5 g, 4 mmol), ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carboxílico (814 mg, 4 mmol), HOBt (1,1 g, 8 mmol), EDC (1,5 g, 8 mmol), y DIPEA (1,6 g, 12 mmol) en DMF (50 mL) durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL), y se recogieron las capas orgánicas y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 5:1) para producir el Compuesto 1 (1,1 g). LC-MS: 537  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



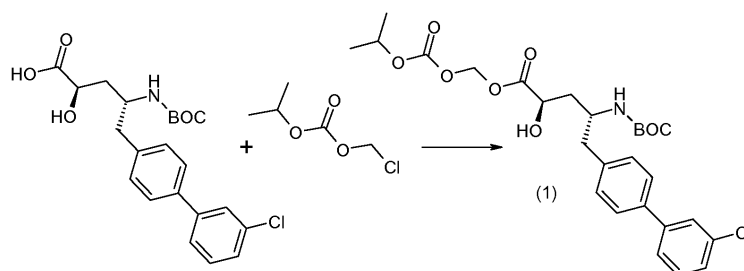
25

30 Una suspensión del Compuesto 1 (200 mg, 0,37 mmol) y monohidrato de LiOH (78 mg, 1,9 mmol) en THF / MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (2:2:1 20 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla para eliminar los disolventes orgánicos, y el residuo se ajustó a pH 6 con HCl acuoso (1 M). La mezcla se filtró para producir el Compuesto 2 como un sólido blanco (120 mg). LC-MS: 509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

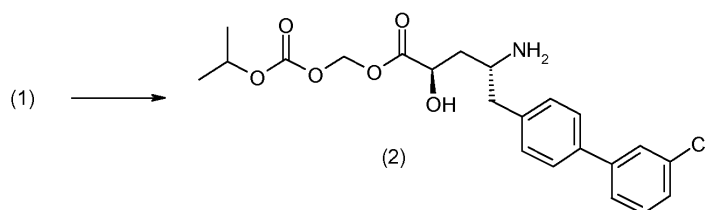


5 Se agitó una suspensión del Compuesto 2 (150 mg, 0,3 mmol), carbonato de clorometil etilo (84 mg, 0,6 mmol), NaI (15 mg, 0,6 mmol) y piridina (96 mg, 1,2 mmol) en DMF (20 mL) durante 15 horas a 30°C. La reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Se concentraron las capas orgánicas combinadas al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (10 mg). LC-MS: 611 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,03 - 2,08 (m, 1H), 2,30 - 2,34 (m, 1H), 3,05 (d, J = 6,4 Hz 2H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,48 (br, 1H), 4,75 (br, 1H), 5,68 - 5,70 (m, 1H), 5,81 - 5,83 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 7H), 7,42 - 7,53 (m, 4H), 7,96 - 7,99 (t, J = 6,8Hz, 1H).

10 EJEMPLO 6C: Éster isopropoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico



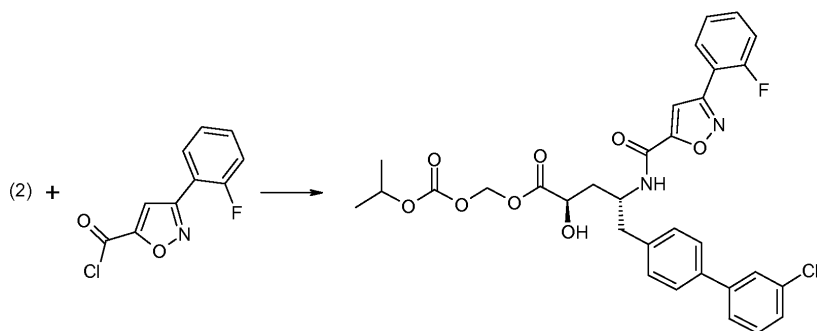
15 A una solución agitada de ácido (2R,4R)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (2,4 g, 5,7 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió carbonato de clorometil isopropilo (1,3 g, 8,6 mmol). A esta mezcla, se le añadieron NaI (1,71 g, 11,4 mmol) y DIPEA (2,2 g, 17,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 80 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 100 mL) y agua (2 x 100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc, 15:1 ~ 6:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido blanco (574 mg). LC-MS: 558 [M + Na]<sup>+</sup>.



25 Se disolvió el Compuesto 1 (574 mg, 1,1 mmol) en una solución de HCl-dioxano (1,4 M, 50 mL) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de la eliminación del disolvente, se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL). Se recogió el precipitado por filtración para producir el Compuesto 2 en forma de una sal HCl sólida blanca (300 mg). LC-MS: 436 [M + H]<sup>+</sup>.

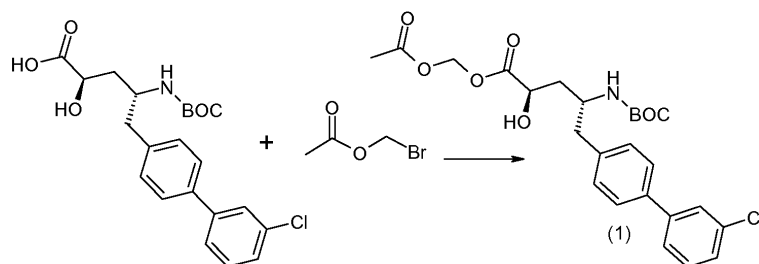
30



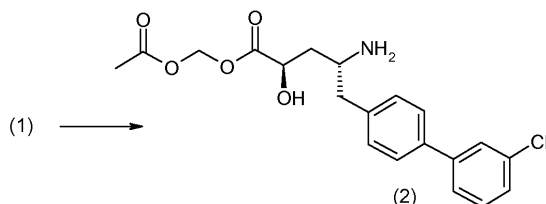


A una solución del Compuesto 2 (150 mg, 340  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (10 mL) se le añadió cloruro de 3-(2-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonilo (79 mg, 380  $\mu\text{mol}$ ) y DIPEA (120  $\mu\text{L}$ , 680  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y después se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó luego por HPLC preparativa (CAN- $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1%), 75-80) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg). LC-MS: 625  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,22 - 1,23 (m, 6H), 2,01 - 2,07 (m, 2H), 2,89 - 2,96 (m, 2H), 4,37 - 4,38 (m, 2H), 4,80 (br, 1H), 5,67 - 5,69 (m, 2H), 5,71 - 5,78 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 7H), 7,42 - 7,43 (m, 5H), 7,61 - 7,63 (m, 1H), 8,95 (d, J = 6,8Hz, 1H).

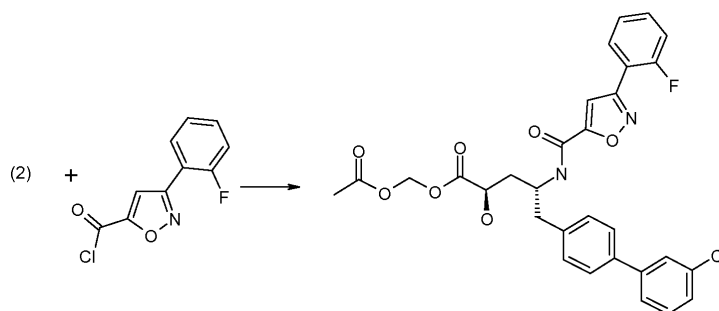
EJEMPLO 6D: Éster acetoximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil)amino]-2-hidroxipentanoico



A una solución agitada de acetato de bromometilo (977 mg, 6,4 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió gota a gota una solución de ácido (2R,4R)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (1,8 g, 4,3 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. Después se añadió gota a gota piridina (1,5 g, 19,2 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (150 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 100 mL) y agua (3 x 100 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 6:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido blanco (570 mg). LC-MS: 436  $[\text{M-tBu} + \text{H}]^+$ .

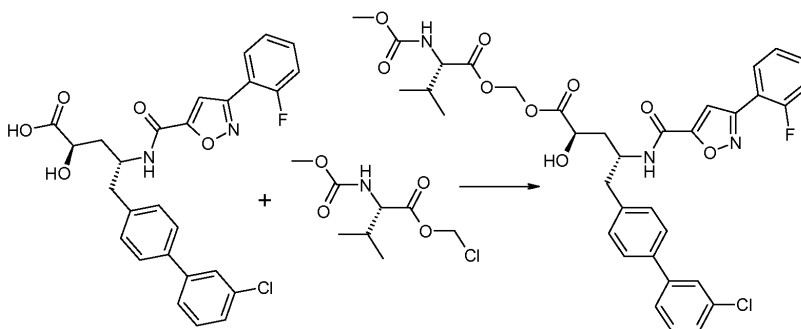


Se disolvió el Compuesto 1 (570 mg, 1,2 mmol) en una solución de HCl-dioxano (1,4 mol/L, 50 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se concentró al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL). Se recogió el precipitado por filtración para producir el Compuesto 2 en forma de una sal HCl sólida blanca (200 mg). LC-MS: 392  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



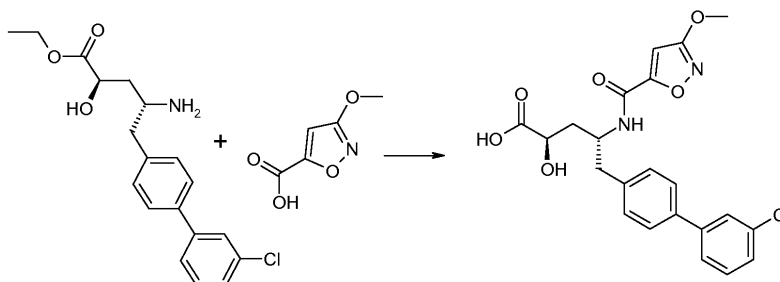
5 A una solución del Compuesto 2 (150 mg, 380  $\mu\text{mol}$ ) en THF (10 mL) se le añadió cloruro de 3-(2-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonilo (79 mg, 380  $\mu\text{mol}$ ) y DIPEA (120  $\mu\text{L}$ , 680  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y después se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 30 mL) y agua (2 x 30 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a continuación por HPLC preparativa (CAN- $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1%), 75-80) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg). LC-MS: 581  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,90 - 1,99 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,89 - 2,96 (m, 2H), 4,27 - 4,38 (m, 2H), 5,67 - 5,69 (m, 2H), 5,78 (br, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 7H), 7,42 - 7,43 (m, 5H), 7,61 - 7,63 (m, 1H), 8,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

EJEMPLO 6E: Éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]amino]-2-hidroxipentanoico



15 Se añadió 2,6-lutidina (96 mg, 0,9 mmol) a una solución del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]amino]-2-hidroxipentanoico (150 mg, 0,3 mmol), éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutílico (134 mg, 0,6 mmol) y NaI (135 mg, 0,9 mmol) en DMF (10 mL). Se agitó la mezcla a 50°C durante la noche. Se añadió agua (20 mL) y se extrajo la mezcla con éter etílico (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 4/1 ~ 1/2) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg). LCMS: 695,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  0,92 - 0,95 (m, 6H), 2,03 - 2,08 (m, 3H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 4,09 (br, 1H), 4,27 - 4,28 (m, 1H), 4,87 (br, 1H), 5,75 - 5,85 (m, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 6H), 7,51 - 7,53 (m, 6H), 7,93 - 7,95 (m, 1H).

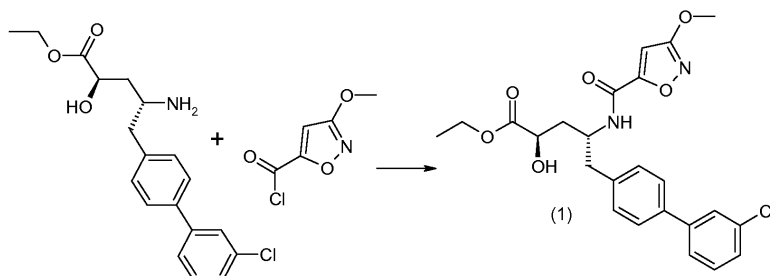
EJEMPLO 7A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[[3-metoxiisoxazol-5-carbonil]amino]pentanoico



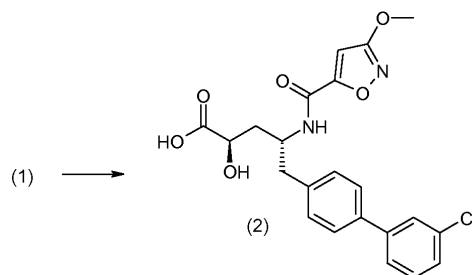
30 Se combinaron ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (39,4 mg, 275  $\mu\text{mol}$ ) y HCTU (128 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ) en DMF, y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (72  $\mu\text{L}$ , 413  $\mu\text{mol}$ ) y éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se combinó con EtOH (402  $\mu\text{L}$ , 6,9 mmol) y LiOH 1 M en agua (1,1 mL, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó a presión reducida y se

purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título. MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{21}ClN_2O_6$ , 445,11; encontrado 445,2.

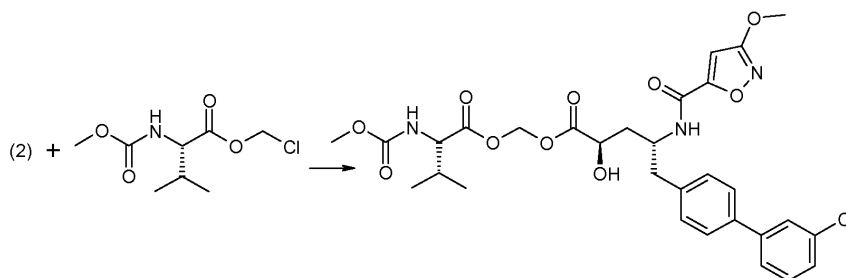
**EJEMPLO 7B:** Éster 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico



A una solución de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (sal HCl, 1 g, 2,6 mmol) en THF (30 mL) se le añadió una solución de cloruro de 3-metoxiisoxazol-5-carbonilo (430 mg, 3 mmol) en THF (10 mL) y  $Et_3N$  (790 mg, 7,8 mmol) a  $0^\circ C$ . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se concentró al vacío para producir un sólido amarillo que se purificó por cromatografía (PE:EtOAc = 8:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido blanco (0,9 g). LC-MS: 473  $[M + H]^+$ .

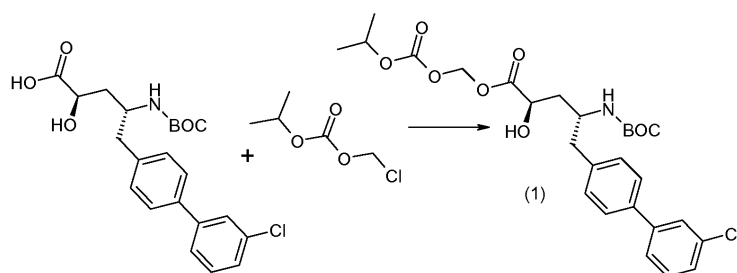


A una solución del Compuesto 1 (0,5 g, 1 mmol) en MeOH/THF/ $H_2O$  (15 mL/15 mL/3 mL) se le añadió LiOH (120 mg, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se concentró. El pH de la mezcla se ajustó a pH 5 con HCl (1 N, 20 mL). Los sólidos se filtraron para producir el Compuesto 2 como un sólido blanco (0,4 g). LCMS:445  $[M + H]^+$ ,

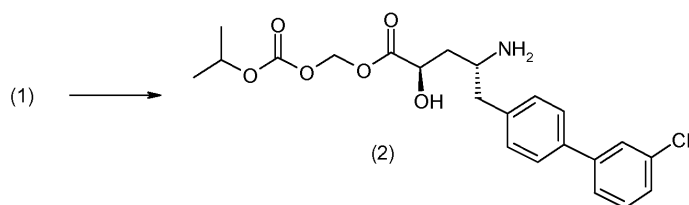


Se añadió DIPEA (250 mg, 2 mmol) a una solución del Compuesto 2 (220 mg, 0,5 mmol), éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutílico (220 mg, 1 mmol) y NaI (300 mg, 2 mmol) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se vertió la mezcla en agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (30 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró al vacío. Se purificó luego por cromatografía (éter de petróleo:EtOAc = 6:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg). LC-MS: 632  $[M + H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,86 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,97 - 2,02 (m, 3H), 2,92 - 2,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,36 - 4,21 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, 4H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

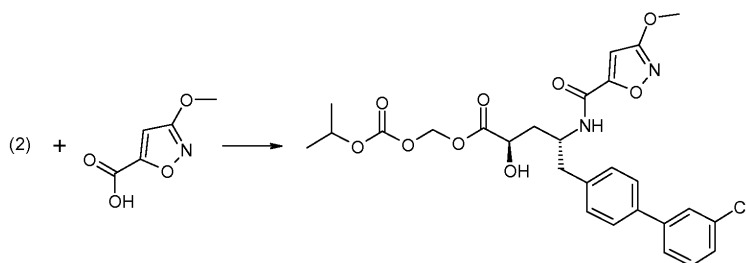
**EJEMPLO 7C:** Éster isopropoxycarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico



Se agitó una mezcla de ácido (2R,4R)-4-(t-butoxycarbonylamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (600 mg, 1,4 mmol), carbonato de clorometil isopropilo (426 mg, 2,8 mmol) y DIPEA (546 mg, 4,2 mmol) en DMF (30,0 mL) a 25°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un líquido incoloro (240 mg). LC-MS: 480 [M-tBu + H]<sup>+</sup>.

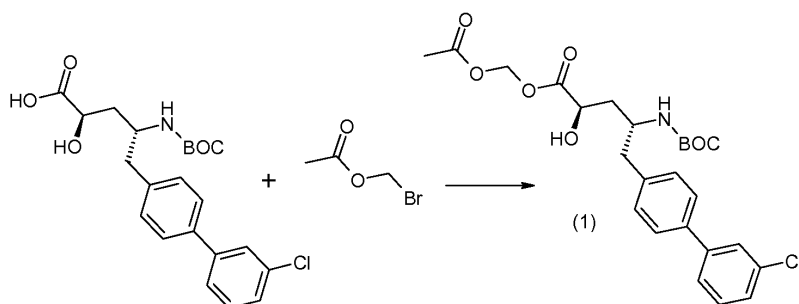


Se disolvió el Compuesto 1 (240 mg, 0,45 mol) en una solución de HCl-dioxano (10,0 mL, 3,0 M) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL). Se recogió el precipitado por filtración para producir el Compuesto 2 en forma de una sal HCl sólida blanca (80 mg). LC-MS: 436 [M + H]<sup>+</sup>.

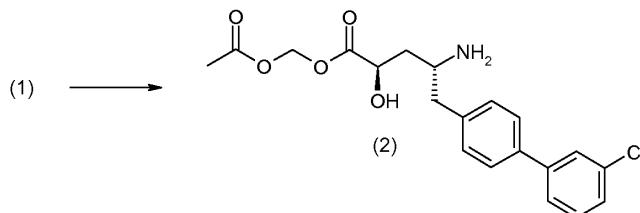


Se agitó una mezcla de Compuesto 2 (70 mg, 0,15 mmol), ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (43 mg, 0,3 mmol), HOBT (40 mg, 0,3 mmol), EDCI (57 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (78 mg, 0,6 mmol) en DMF (10,0 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 30 mL) y agua (2 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg). LC-MS: 561 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,04 - 2,05 (m, 1H), 2,25 - 2,29 (m, 1H), 2,99 - 3,01 (m, 2H), 3,48 (br, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 4,92 - 4,93 (m, 1H), 5,69 - 5,79 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 7,28 - 7,57 (m, 8H).

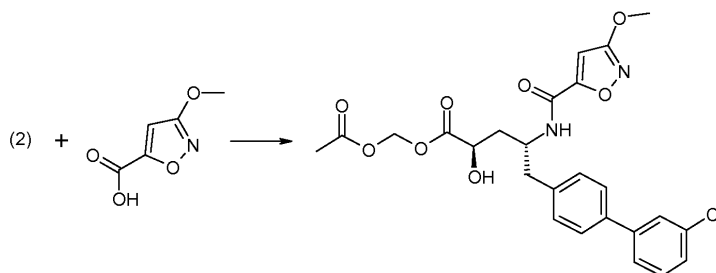
**EJEMPLO 7D:** Éster acetoximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Se añadió acetato de bromometilo (977 mg, 6,4 mmol) a una solución agitada del ácido (2R,4R)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (1,8 g, 4,3 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. Se añadió piridina (1,7 g, 21,5 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 60 mL) y agua (2 x 60 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1 ~ 6:1) para producir el Compuesto 1 como un sólido blanco (570 mg). LC-MS: 436 [M-tBu + H]<sup>+</sup>.

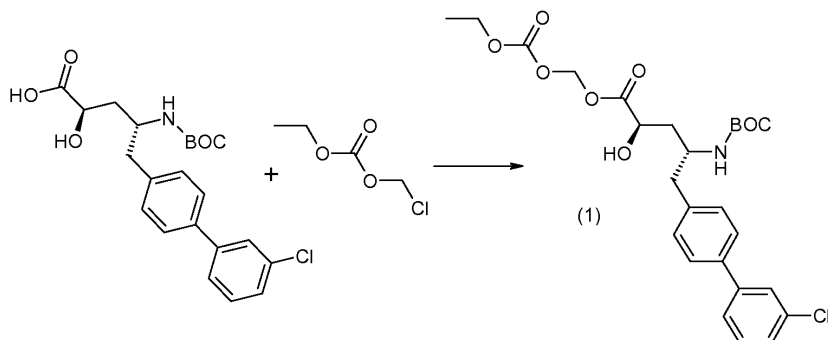


Se añadió el Compuesto 1 (570 mg, 1,2 mmol) a una solución de HCl-dioxano (1,4 mol/L, 50 mL) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL). Se recogió el precipitado por filtración para producir el Compuesto 2 en forma de una sal HCl sólida blanca (200 mg). LC-MS: 392 [M + H]<sup>+</sup>.



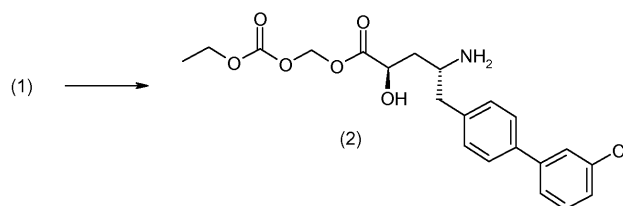
A una solución del Compuesto 2 (100 mg, 255 μmol) en DMF (10 mL) se le añadió ácido 3-metoxisoxazol-5-carboxílico (79 mg, 383 μmol), HOBT (69 mg, 510 μmol), EDCI (98 mg, 510 μmol) y DIPEA (0,2 mL, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (30 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 30 mL) y agua (2 x 30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CAN-H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%), 60-65) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg). LC-MS: 517 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 Hz): δ 1,84 - 1,99 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,89 - 2,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,21 - 4,32 (m, 2H), 5,66 - 5,69 (m, 2H), 5,74 (br, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 - 7,30 (m, 2H), 7,60 - 7,62 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

**EJEMPLO 7E: Éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxisoxazol-5-carbonil)-amino]pentanoico**

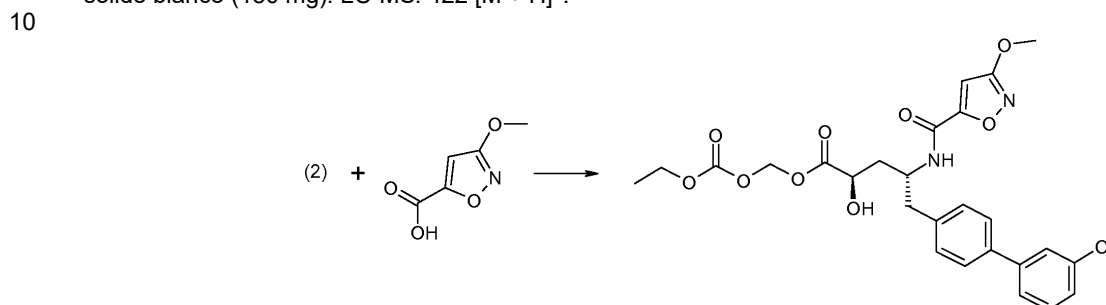


A una solución agitada de carbonato de clorometil etilo (0,2 mL, 1,1 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió gota a gota una disolución de ácido (2R,4R)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (400 mg, 960 μmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente. Se añadieron NaI (432 mg, 2,88 mmol) y DIPEA (0,5 mL, 2,88 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó por

cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1 ~ 6:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido blanco (190 mg). LC-MS: 544 [M + Na]<sup>+</sup>.

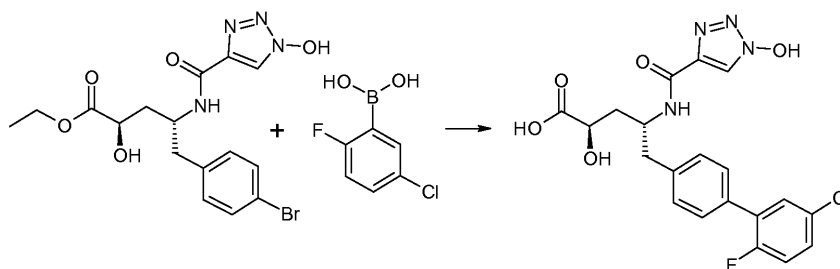


5 Se añadió el Compuesto 1 (190 mg, 360 μmol) a una solución de HCl-dioxano (1,4 mol/L, 50 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. Se dispersó el residuo en EtOAc (10 mL). Se recogió el precipitado por filtración para producir el Compuesto 2 en forma de una sal HCl de un sólido blanco (150 mg). LC-MS: 422 [M + H]<sup>+</sup>.



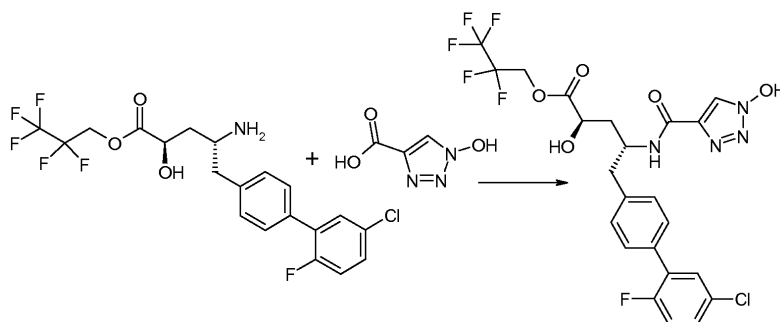
15 A una solución agitada del Compuesto 2 (150 mg, 360 μmol) en THF (20 mL) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-metoxiisoxazol-5-carbonilo (73 mg, 530 μmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (0,2 mL) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CAN-H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%), 60-70) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25 mg). LC-MS: 546,9 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 2,83 - 2,89 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 - 4,20 (m, 2H), 5,68 - 4,78 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 - 7,48 (m, 2H), 7,60 - 7,62 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

25 EJEMPLO 8A: Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



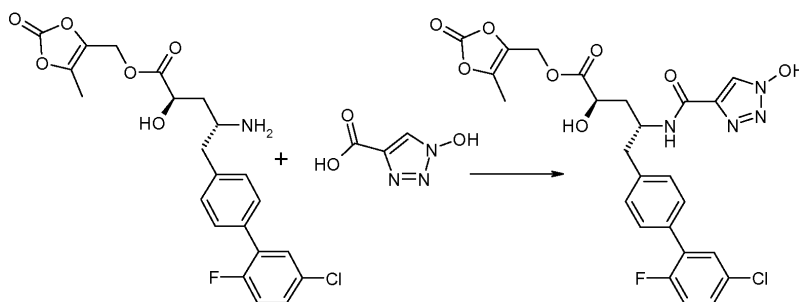
30 Se combinó éster etílico del ácido (2R,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (30 mg, 70 μmol) con ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (22 mg, 126 μmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,1 mg, 211 μmol), EtOH (0,8 mL, 10 mmol), y agua (0,2 mL, 10 mmol). Se añadió en último lugar SilicaCat DPP-Pd (cargando 0,28 mmol/g, 25,1 mg, 7,0 μmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C en microondas durante 10 minutos. 1Se añadió LiOH 1 M en agua (281 mL, 281 μmol), y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (17 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 449,10; encontrado 449,2.

35 EJEMPLO 8B: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



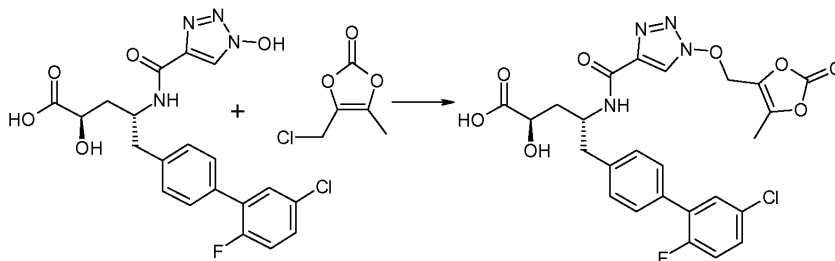
Se agitaron éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (32,1 mg, 68,3  $\mu\text{mol}$ ), ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,6 mg, 82  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (39,0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (1,0 mL, 12,9 mmol) durante 10 minutos. Se añadió DIPEA (35,7  $\mu\text{L}$ , 205  $\mu\text{mol}$ ) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla para producir un líquido amarillo claro, que se purificó usando cromatografía en columna C18 a escala preparativa (columna pequeña; MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,9 mg). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}_5$ , 581,09; encontrado 581.

EJEMPLO 8C: Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(1-hidroxi-1H-[1,2,3] triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

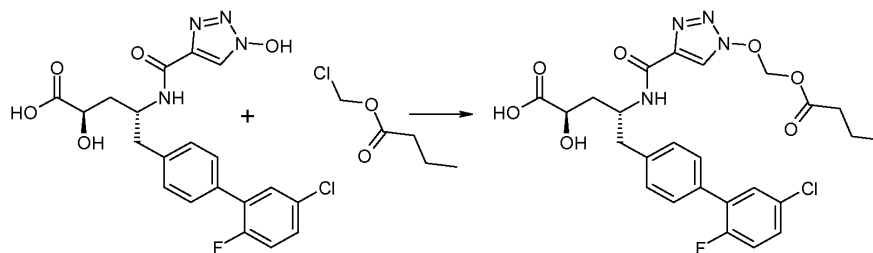


Se agitaron éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,7 mg, 68,3  $\mu\text{mol}$ ), ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,6 mg, 82  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (39,0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (1,0 mL, 12,9 mmol) durante 10 minutos. Se añadió DIPEA (35,7  $\mu\text{L}$ , 205  $\mu\text{mol}$ ) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla para producir un líquido amarillo transparente, que se purificó usando cromatografía en columna C18 a escala preparativa (columna pequeña; MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27,1 mg). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_8$ , 561,11; encontrado 561,1.

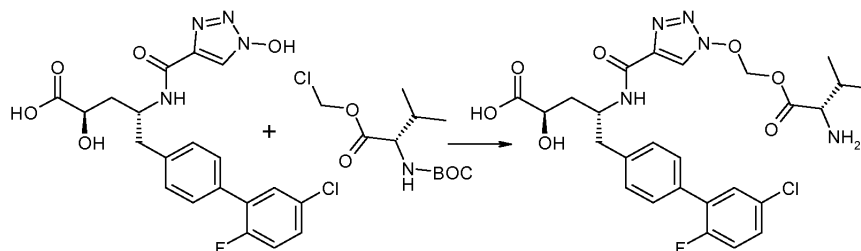
EJEMPLO 8D: Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-((1-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil) amino)pentanoico



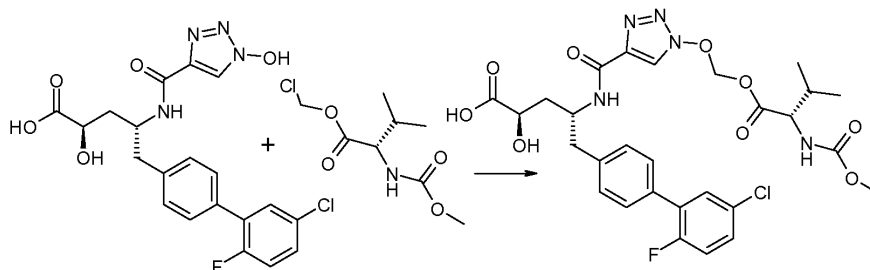
Se añadió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (11,0  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) a una solución del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-((1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino)pentanoico (30,0 mg, 66,8  $\mu\text{mol}$ ) en acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (18,6  $\mu\text{L}$ , 134  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla resultante a 65°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla al vacío para producir un sólido amarillo. El sólido crudo se purificó mediante HPLC a escala preparativa (cromatografía en columna C18, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6,5 mg). MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_8$ , 561,11; encontrado 561,1.

EJEMPLO 8E: Ácido (2R,4R)-4-[(1-butiriloximetoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

5 Se añadió butirato de clorometilo (13,7 mg, 100  $\mu$ mol) a una solución de ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (30,0 mg, 66,8  $\mu$ mol) en acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Se añadió Et<sub>3</sub>N (18,6  $\mu$ L, 134  $\mu$ mol) y se agitó la mezcla resultante a 65°C durante 2 horas. Se concentró entonces la mezcla al vacío para producir un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna C18 a escala preparativa, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6,0 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, 549,15; encontrado 549,1.

EJEMPLO 8F: Ácido (2R,4R)-4-[[1-((S)-2-amino-3-metilbutiriloxi-metoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

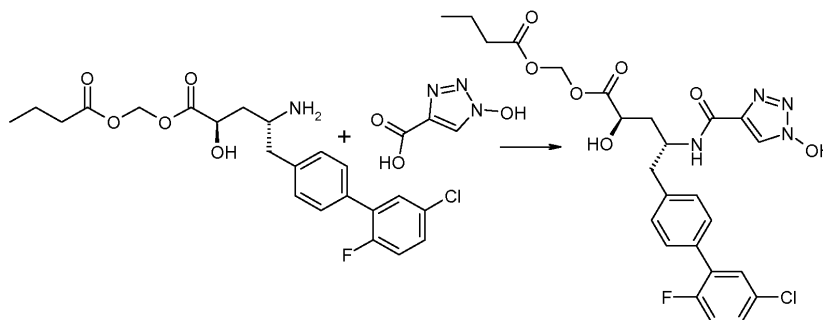
20 Se añadió éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (44,4 mg, 167  $\mu$ mol) a una solución del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanoico (30,0 mg, 66,8  $\mu$ mol) en acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Se añadió Et<sub>3</sub>N (18,6  $\mu$ L, 134  $\mu$ mol) y se agitó la mezcla resultante a 65°C durante 2 horas. Se añadió TFA/DCM 1:1 (1,0 mL, 6,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se concentró al vacío para producir un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna de C18 a escala preparativa, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>, 578,17; encontrado 578,1.

EJEMPLO 8G: Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[[1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]amino]pentanoico

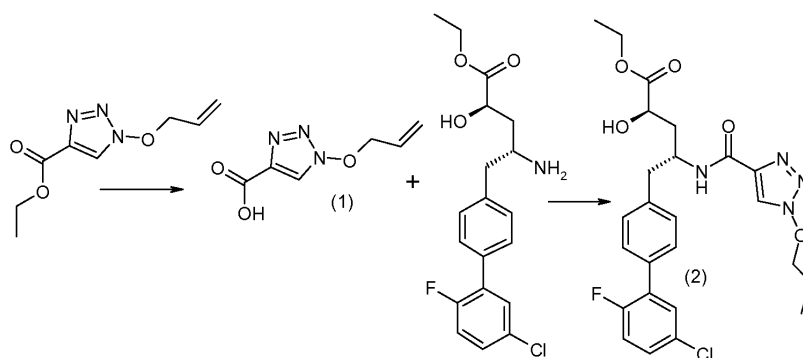
35 Se añadió éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (37,4 mg, 167  $\mu$ mol) a una solución del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-carbonil)amino]pentanoico (30,0 mg, 66,8  $\mu$ mol) en acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Se añadió Et<sub>3</sub>N (18,6  $\mu$ L, 134  $\mu$ mol) y se agitó la mezcla resultante a 65°C durante 2 horas. Se concentró luego la mezcla al vacío para producir un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna C18 a escala preparativa, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,2 mg). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>, 636,18; encontrado 636,1.

40



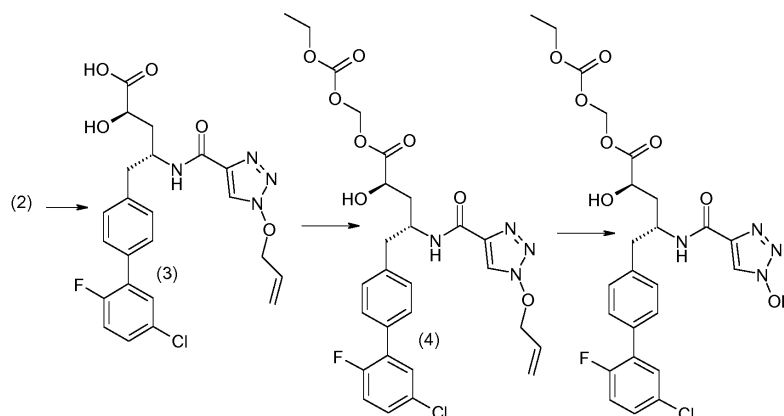
EJEMPLO 8H: Éster butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

5 Se añadió DIPEA (35,8  $\mu\text{L}$ , 206  $\mu\text{mol}$ ) a una solución de éster butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico) (13,3 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) y HATU (39,1 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (500  $\mu\text{L}$ , 6,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró al vacío para producir un líquido amarillo claro. El líquido crudo se purificó por HPLC en columna preparativa (cromatografía en columna C18, columna pequeña, utilizando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0,05%), para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,0 mg). MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_7$ , 549,15; encontrado 549,1.

EJEMPLO 8I: Éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

20 A una solución de éster etílico del ácido 1-aliloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,7 g, 8,6 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió una solución de LiOH (1,1 g, 45,3 mmol) en agua (4 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (1 hora). Se concentró la mezcla, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa acuosa se acidificó mediante HCl 1 N a pH = 3, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (30 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La solución se evaporó para producir el Compuesto 1 (1,3 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 170  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30 A una solución de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico) (sal HCl) (800 mg, 2,0 mmol) y el Compuesto 1 (337 mg, 2,0 mmol) en DMF (15 mL) se le añadieron PyBOP (1,0 g, 2,0 mmol) y DIPEA (987  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con de solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La solución se concentró para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300, eluida con PE:EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para producir el Compuesto 2 (700 mg) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 517  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

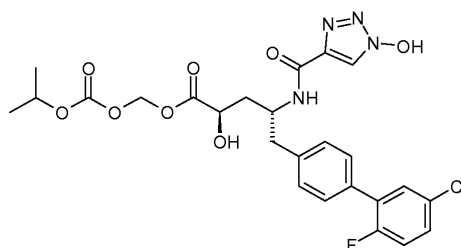


A una solución del Compuesto 2 (700 mg, 1,4 mmol) en MeOH (15 mL) y agua (3 mL) se le añadió LiOH (171 mg, 4,1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla, se le añadió agua (20 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 mL). La capa acuosa se acidificó mediante HCl 1 N a pH = 3, se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (30 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución se evaporó para producir el Compuesto 3 (650 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: 489 [M + H]<sup>+</sup>.

A una mezcla del Compuesto 3 (80 mg, 160 μmol) y carbonato de clorometil etilo (1,0 mL) se le añadieron NaI (48 mg, 0,32 mmol) y lutidina (52 mg, 480 μmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 6 horas. Se enfrió luego la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300, eluido con PE:EtOAc de 4:1 a 1:1) para producir el Compuesto 4 (60 mg) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 591 [M + H]<sup>+</sup>.

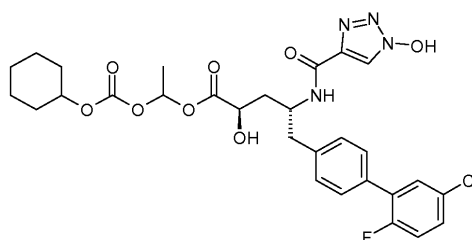
A una solución del Compuesto 4 (40 mg, 68 μmol) en MeCN (10 mL) se le añadió NaI (10 mg, 68 μmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta suspensión agitada, se le añadió TMSCl (11 mg, 102 μmol) y se agitó durante otros 10 minutos. La reacción se inactivó mediante tiosulfato sódico y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl (20 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El residuo se purificó por pre-HPLC [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 μm; CAN-H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%) de 60% a 90%] para producir el compuesto del título (8 mg) como un sólido blanco. LC-MS: 551 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz): δ 1,27 (t, 3H), 2,06 - 2,11 (m, 1H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 2,96 - 3,01 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,57 - 5,65 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 4H), 8,04 (s, 1H).

**EJEMPLO 8J: Éster isopropoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-yl)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonyl)amino]pentanoico**



Se preparó el compuesto del título (110 mg) usando los procedimientos descritos en la presente memoria.

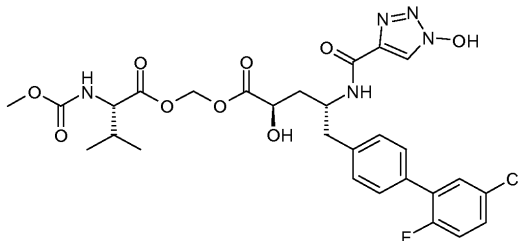
**EJEMPLO 8K: Éster 1-ciclohexiloxicarboniloxietílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-yl)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonyl)amino]pentanoico**



Se preparó el compuesto del título (16,6 mg) usando los procedimientos descritos en la presente memoria.

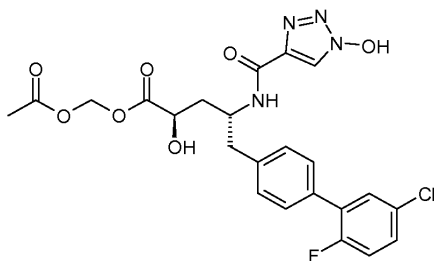
EJEMPLO 8L: Éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico

5



Se preparó el compuesto del título (117 mg) usando los procedimientos descritos en la presente memoria.

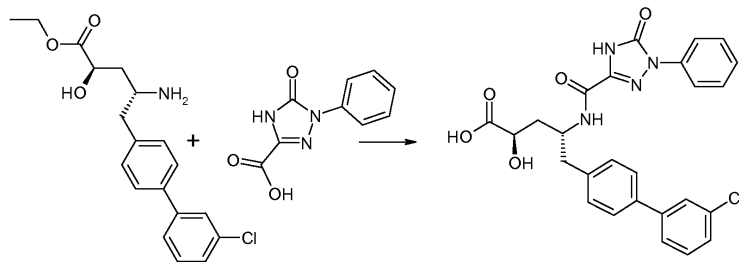
10 EJEMPLO 8M: Éster acetoximetílico del ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanoico



15 El compuesto del título también puede ser preparado, utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria.

EJEMPLO 9A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico

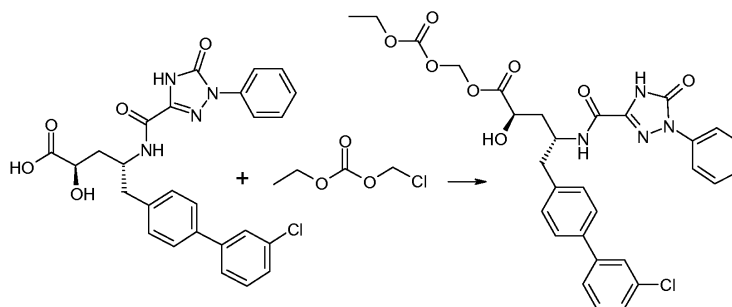
20



25 Se combinaron el ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (42,3 mg, 206  $\mu\text{mol}$ ) y HCTU (128 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ) en DMF, y se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (72  $\mu\text{L}$ , 413  $\mu\text{mol}$ ) y éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico (50 mg, 0,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se combinó con EtOH (402  $\mu\text{L}$ , 6,9 mmol) y LiOH 1 M en agua (1,1 mL, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,8 mg) como una sal de TFA. MS m/z  $[M + H]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$ , 507,14; encontrado 507,2.

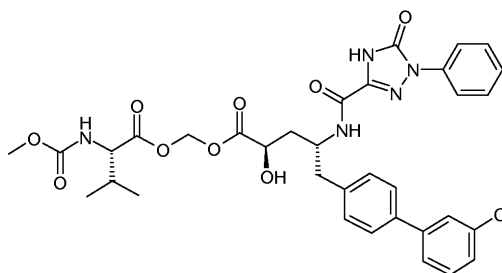
30

EJEMPLO 9B: Éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico



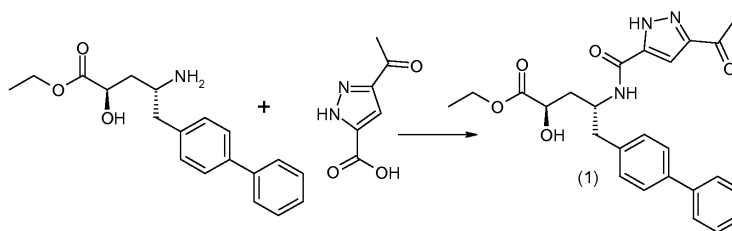
5 Se agitó una solución de ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico (253 mg, 0,5 mmol), carbonato de clorometil etilo (69 mg, 0,5 mmol), 2,6-lutidina (165 mg, 1,5 mmol) y NaI (150 mg, 1 mmol) en DMF (20 mL) durante 15 horas a 50°C. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Se recogieron las capas orgánicas combinadas y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg). LC-MS: 608,8 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,27 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,03 - 2,33 (m, 2H), 3,02 - 3,05 (m, 2H), 4,18 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,49 (br, 1H), 4,85 (br, 1H), 5,57 - 5,76 (m, 2H), 7,03 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 4H), 7,42 - 7,51 (m, 3H), 7,53 - 7,61 (m, 3H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

10 **EJEMPLO 9C: Éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanoico**



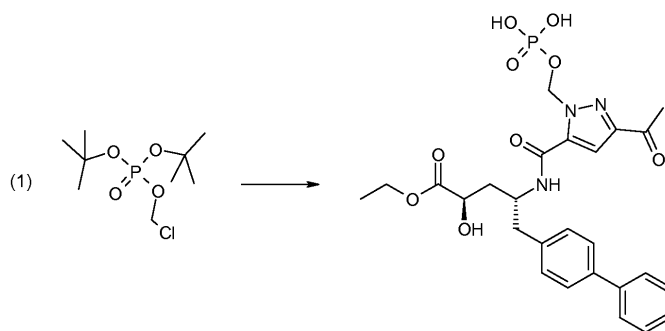
15 El compuesto del título también puede ser preparado, utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria.

20 **EJEMPLO 10A: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-2-fosfonooximetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico**



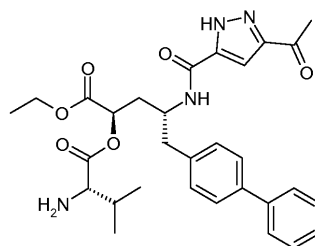
25 Se combinaron éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal HCl, 500 mg, 1 mmol, 1,0 eq.), ácido acetil-2H-pirazol-3-carboxílico (330,4 mg, 2,1 mmol, 1,5 eq.) y HATU (820 mg, 2,1 mmol, 1,5 eq.) en DMF (5 mL), y se agitó la mezcla resultante durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (750 μL) y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla se secó al vacío, y el producto se purificó usando cromatografía en fase inversa (MeCN al 10-70%/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,05% durante 70 minutos) para producir el Compuesto 1 en forma de una sal de TFA (300 mg, pureza del 98%). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 450,20; encontrado 450,2.

30



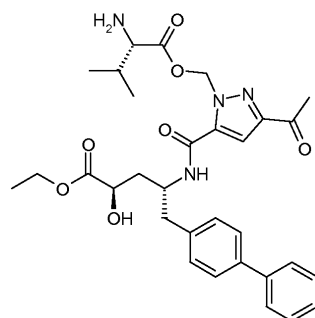
A una solución del Compuesto 1 (15,0 mg, 33,4  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (103  $\mu\text{L}$ , 1,3 mmol) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,1 mg, 36,7  $\mu\text{mol}$ ) y éster clorometílico del éster di-*t*-butílico del ácido fosfórico (9,50 mg, 36,7  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc y se añadió una solución de HCl 1 M para llevar el pH a 4-5. Se extrajo la capa orgánica dos veces con EtOAc, se lavó con agua seguido de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30-90% en hexanos). Se añadió DCM (64,2  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol), seguido de TFA (40  $\mu\text{L}$ , 0,6 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (4 mg). MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ , 560,17; encontrado 560,1.

EJEMPLO 10B: Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-((S)-2-amino-3-metilbutiriloxi)-5-bifenil-4-il-pentanoico



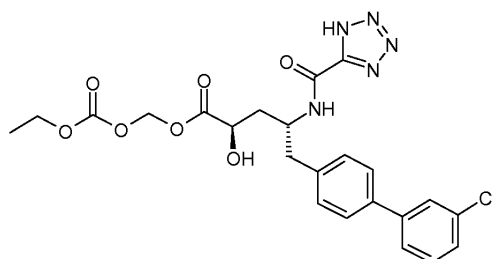
El compuesto del título también puede ser preparado, utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria.

**EJEMPLO 10C:** Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-[[5-acetil-2-((S)-2-amino-3-metilbutiriloximetil)-2H-pirazol-3-carbonil] amino]4-il-2-hidroxipentanoico



El compuesto del título también puede ser preparado, utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria.

EJEMPLO 11A: Éster etoxicarboniloximetílico del ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)amino]pentanoico



Usando los procedimientos descritos aquí, también se puede preparar el compuesto del título.

## 5 ENSAYO

### Ensayos *in vitro* para la cuantificación de las potencias inhibitoras (IC<sub>50</sub>) en NEP humana y de rata, y ACE humana

Las actividades inhibitoras de compuestos en neprilisina humana y de rata (EC 3.4.24.11; NEP) y angiotensina humana (ACE) se determinaron usando ensayos *in vitro* como se describe a continuación.

#### Extracción de la actividad de NEP de los riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de los riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Los riñones enteros fueron lavados en solución salina fría regulada con fosfato (PBS) y se llevaron a regulador de lisis enfriado con hielo (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil)aminometano (Tris) pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en una relación de 5 mL de regulador por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo usando un triturador de tejidos manual Polytron. Los homogeneizados se centrifugaron a 1.000 x g en un rotor de cubo oscilante durante 5 minutos a 3°C. El sedimento se resuspendió en 20 mL de regulador de lisis enfriado sobre hielo y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. Las muestras (15-20 mL) se colocaron después en capas sobre 25 mL de regulador amortiguador enfriado con hielo (sacarosa al 6% p/v, Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06%), se calentó a 37°C durante 3-5 minutos y se centrifugó a 1.000 x g en un rotor de cubo oscilante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores fueron aspiradas, dejando un precipitado aceitoso 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 usando un sistema de detección de BCA con albúmina de suero bovino (BSA) como estándar.

#### Ensayos de inhibición de enzimas

Se obtuvieron comercialmente NEP humana recombinante y ACE humana recombinante (R & D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). Se usaron el sustrato de péptido fluorogénico 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) en los ensayos de NEP y ACE, respectivamente.

Los ensayos se realizaron en placas opacas blancas de 384 pozos a 37°C utilizando los sustratos de péptidos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en regulador de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, polietilenglicol al 0,01% monolaurato de sorbitán (Tween-20), ZnSO<sub>4</sub> 10 µM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01%, ZnSO<sub>4</sub> 1 µM). Las enzimas respectivas se usaron en concentraciones que dieron como resultado una proteólisis cuantitativa de 1 µM de sustrato después de 20 minutos a 37°C.

Los compuestos de prueba se ensayaron en el intervalo de concentraciones de 10 µM a 20 pM. Los compuestos de prueba se añadieron 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 de 3,6% (v/v).

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

$$v = v_0 / [1 + (I/K')]$$

donde  $v$  es la velocidad de reacción,  $v_0$  es la velocidad de reacción desinhibida,  $I$  es la concentración del inhibidor y  $K'$  es la constante de inhibición aparente.

El compuesto de fórmula I' (Ejemplo 1A) se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de  $pK_i$  en NEP humana de  $\geq 9,0$ , y también se descubrió que los siguientes profármacos tienen actividad:

Ej.	pK <sub>i</sub>
1G	≥ 9,0
1I	7,0 - 7,9
1L	≥ 9,0
1M	8,0 - 8,9

Los compuestos profármaco de los Ejemplos 1B-F, 1H, 1J-K y 1N-P no se ensayaron puesto que no se esperaba actividad en este ensayo *in vitro*; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que los profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

5 El compuesto de fórmula II' (Ejemplo 2A) se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK<sub>i</sub> en NEP humana de ≥ 9,0. Los compuestos profármaco de los Ejemplos 2B-I o bien no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no fueron probados ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que los profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

10 El compuesto de fórmula III' (Ejemplo 3A) se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK<sub>i</sub> en NEP humana ≥ 9,0. Los compuestos profármaco de los Ejemplos 3B-E o bien no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o bien no fueron probados ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que los profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

15 Los siguientes compuestos de la invención se analizaron en este ensayo y se encontró que tenían valores de pK<sub>i</sub> en NEP humana como sigue. En general, ninguno de los compuestos profármaco inhibió la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron los profármacos (n.d.) ya que no se esperaba actividad.

Ex.	pK <sub>i</sub>
4A	n.d.
4B	≥ 9,0
5A	n.d.
5B	≥ 9,0
6A	≥ 9,0
6B	n.d.
6C	n.d.
6D	n.d.
6E	n.d.

20 El compuesto de fórmula VII' (Ejemplo 7A) se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK<sub>i</sub> en NEP humana ≥ 9,0. Los compuestos profármaco de los Ejemplos 7B-E tampoco inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no fueron ensayados ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que los profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

25 El compuesto de fórmula VIII' (Ejemplo 8A) se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK<sub>i</sub> en NEP humana ≥ 9,0. Los compuestos profármaco de los Ejemplos 8B-L tampoco inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no fueron ensayados ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que los profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*. Se espera que los compuestos profármacos del Ejemplo 8I tengan actividad de NEP *in vivo*.

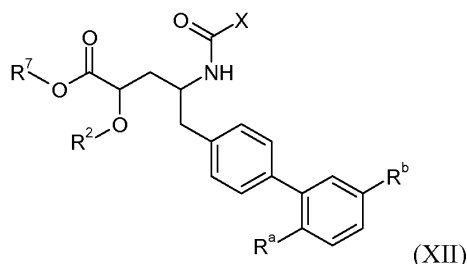
30 El compuesto de fórmula IX' (Ejemplo 9A) se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK<sub>i</sub> en NEP humana ≥ 9,0. Los compuestos profármaco de los Ejemplos 9B-C no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no fueron probados ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que los profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

35 El compuesto de fórmula X' se analizó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK<sub>i</sub> en NEP humana ≥ 9,0. El compuesto profármaco del Ejemplo 10A o bien no inhibió la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probó ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

40 El compuesto profármaco del Ejemplo 11A no inhibió la enzima en este ensayo *in vitro* o no se probó ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

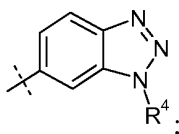
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula XII:

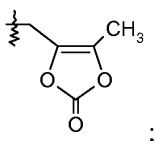


donde:

(i) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es

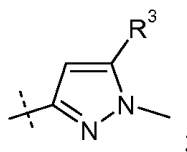


y R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y

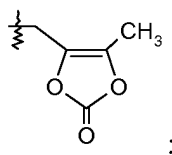


o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -O-bencilo, -OCHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> se selecciona de H y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H; o

(ii) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es



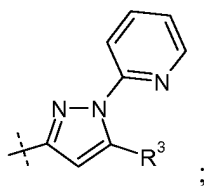
y R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



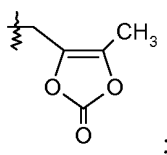
o R<sup>3</sup> se selecciona de -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)-fenilo, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> es -OH, y R<sup>7</sup> es H; o

(iii) R<sup>a</sup> es H; R<sup>b</sup> es Cl; X es

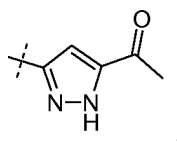




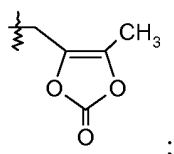
5 y  
 $R^2$  es H,  $R^3$  es -OH y  $R^7$  se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileno C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



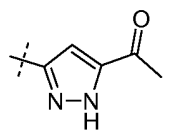
10 o  $R^2$  es H,  $R^3$  se selecciona de -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)-fenilo, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>,  $R^3$  es -OH, y  $R^7$  es H; o  
 15 (iv)  $R^a$  es F;  $R^b$  es Cl; X es



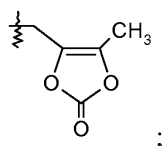
20 y  
 $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileno C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



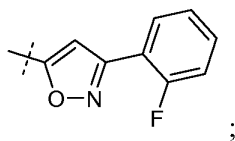
25 o  $R^2$  se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y  $R^7$  es H; o  
 (v)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es



30 y  
 $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)O-ciclohexilo, -alquileno C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



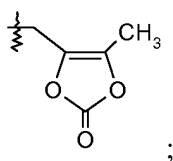
o  $R^2$  se selecciona de  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)CHR^d-NH_2$ ,  $-C(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-P(O)(OR^e)_2$ , y  $R^7$  es H; o  
 (vi)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es



5

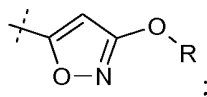
y  
 $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)(CF_3)_2$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_{2-3}OH$ ,  $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CHR^cOC(O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo  $C_{2-4}$ ,  $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, -alquilenos  $C_{2-4}-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ ,  $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , bencilo, y

10



o  $R^2$  se selecciona de  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)CHR^d-NH_2$ ,  $-C(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-P(O)(OR^e)_2$ , y  $R^7$  es H; o  
 (vii)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es

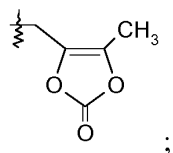
15



20

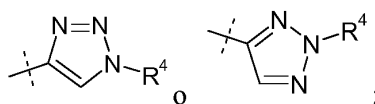
R es H o  $-CH_3$ ; y  
 $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)(CF_3)_2$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_{2-3}OH$ ,  $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CHR^cOC(O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo  $C_{2-4}$ ,  $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, -alquilenos  $C_{2-4}-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ ,  $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , bencilo, y

25



o  $R^2$  se selecciona de  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)CHR^d-NH_2$ ,  $-C(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-P(O)(OR^e)_2$ , y  $R^7$  es H; o  
 (viii)  $R^a$  es F;  $R^b$  es Cl; X es

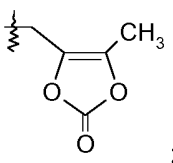
30



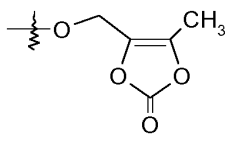
35

y  
 $R^2$  es H,  $R^4$  es  $-OH$ , y  $R^7$  se selecciona de  $-CH_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_2CH_3$ ,  $-CH_2CF_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)(CF_3)_2$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ ,  $-(CH_2)_{2-3}OH$ ,  $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CHR^cOC(O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CHR^cOC(O)O$ -alquilo  $C_{2-4}$ ,  $-CHR^cOC(O)O$ -ciclohexilo, -alquilenos  $C_{2-4}-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ ,  $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , bencilo, y

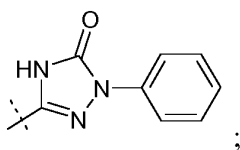
40



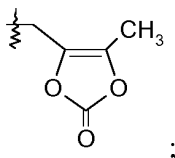
o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de -O-bencilo, -OCHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> y



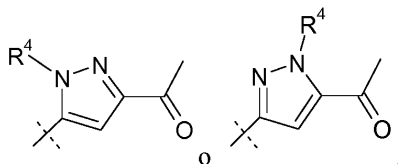
5 y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>,  $R^4$  es -OH, y  $R^7$  es H; o (ix)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es



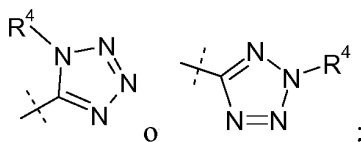
10 y  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, y



20 o  $R^2$  se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, y  $R^7$  es H; o (x)  $R^a$  es H;  $R^b$  es H; X es



25 y  $R^2$  y  $R^4$  son H, y  $R^7$  se selecciona de -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo; o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>,  $R^4$  es H, y  $R^7$  es H; o  $R^2$  es H,  $R^4$  es -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y  $R^7$  es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o  $R^2$  es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>,  $R^4$  es H, y  $R^7$  es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o (xi)  $R^a$  es H;  $R^b$  es Cl; X es

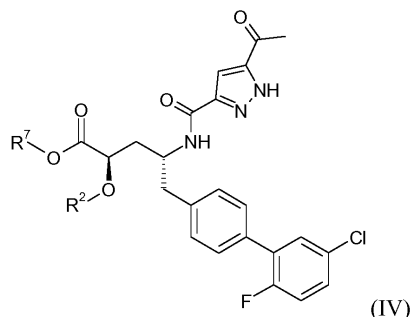


35 y  $R^2$  y  $R^4$  son H, y  $R^7$  se selecciona de H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-alquilo C<sub>2-4</sub>, -CHR<sup>c</sup>OC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C<sub>2-4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo; o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y  $R^7$  es H; o  $R^2$  se selecciona de -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)CHR<sup>d</sup>-NH<sub>2</sub>,

-C(O)CHR<sup>d</sup>-NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -P(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> es -C(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, y R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; donde cada R<sup>c</sup> es independientemente H o -alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>d</sup> es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, fenilo, o bencilo; y cada R<sup>e</sup> es independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

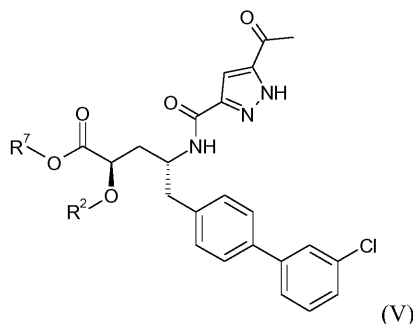
2. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula IV:



10

donde R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> es seleccionado entre H y -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

3. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula V:

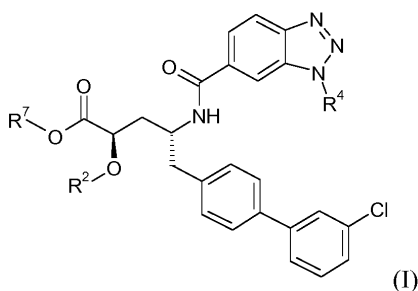


15

donde R<sup>2</sup> es H y R<sup>7</sup> es seleccionado entre H y -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

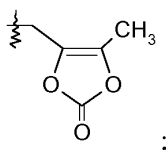
4. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula I:

20



donde R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -OH y R<sup>7</sup> se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>, bencilo, y

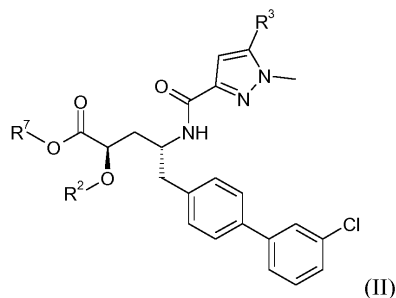
25



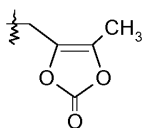
o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se selecciona de H y -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> se selecciona de -OCH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>, y R<sup>7</sup> es H; o R<sup>2</sup> es H, R<sup>4</sup> es -O-bencilo y R<sup>7</sup> es H.

30

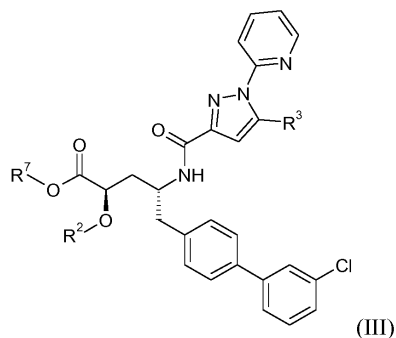
5. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula II:



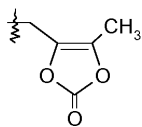
5 donde  $R^2$  es H,  $R^3$  es -OH y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ , bencilo, y



10 6. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula III:

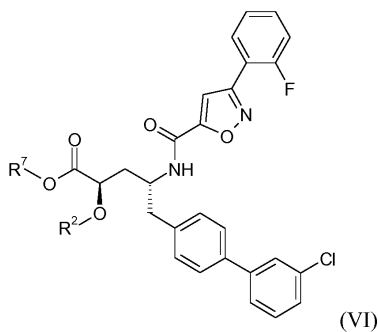


15 donde  $R^2$  es H,  $R^3$  es -OH y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , bencilo, y



20 donde  $R^d$  es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; o  $R^2$  es H,  $R^3$  es  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ , y  $R^7$  es H; o  $R^2$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ,  $R^3$  es -OH, y  $R^7$  es H.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula VI:

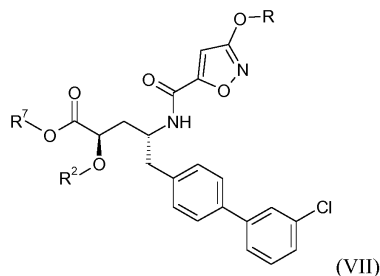


25

donde  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona de H,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ .

8. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula VII:

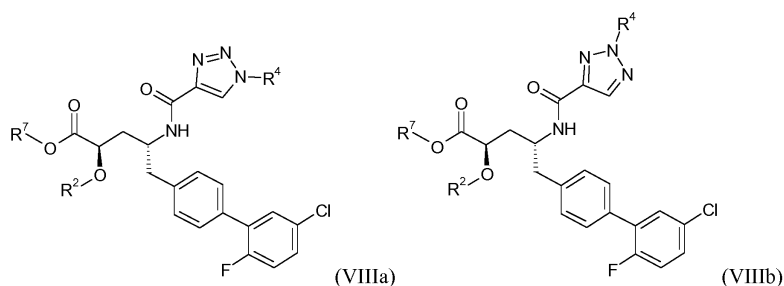
5



donde R es  $-\text{CH}_3$ ,  $R^2$  es H, y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ .

10

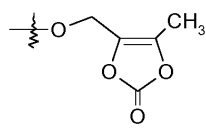
9. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula VIIIa o VIIIb:



15 donde  $R^2$  es H,  $R^4$  es  $-\text{OH}$  y  $R^7$  se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -ciclohexilo,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y

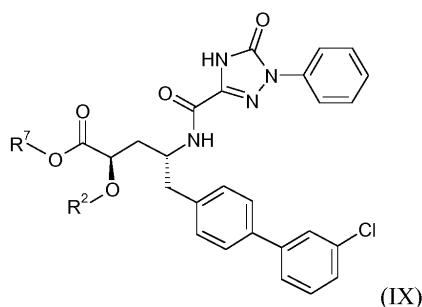


20 o  $R^2$  es H,  $R^4$  se selecciona de  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y



25 y  $R^7$  es H

10. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula IX:

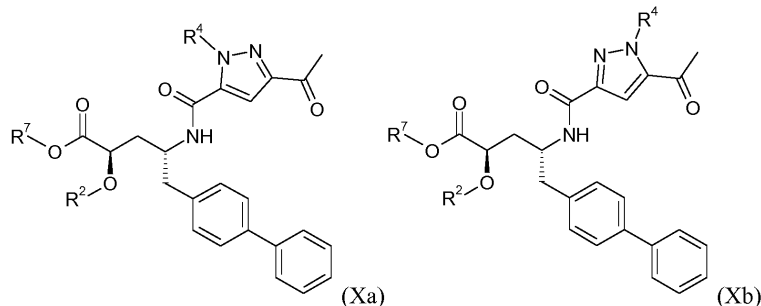


30

donde  $R^2$  es H y  $R^7$  se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ .

11. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula Xa o Xb:

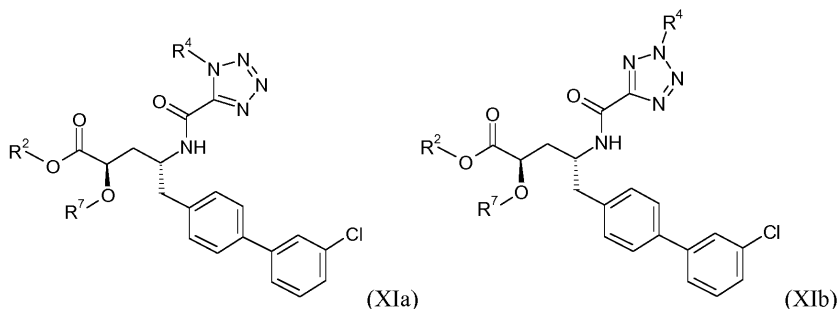
5



donde  $R^2$  es H,  $R^4$  es  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$  o  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ , y  $R^7$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; o  $R^2$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ ,  $R^4$  es H, y  $R^7$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

10

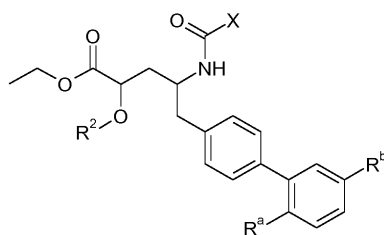
12. El compuesto de la Reivindicación 1, de la fórmula XIa o XIb:



15 donde  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^7$  son H; o  $R^2$  y  $R^4$  son H, y  $R^7$  es  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ .

13. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, que comprende la etapa de:

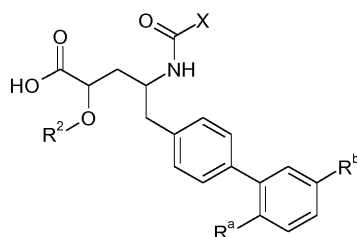
20 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de la fórmula  $\text{HO}-R^7$  en una reacción de transesterificación; o

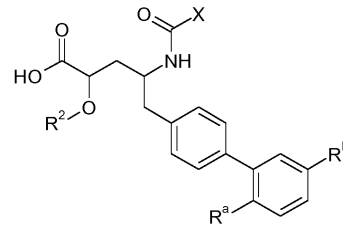
25

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



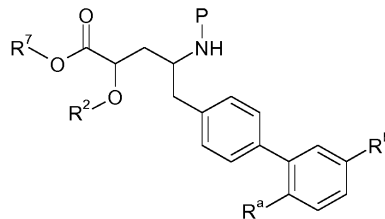
30 con un compuesto de fórmula  $\text{L}-R^7$  en una reacción de sustitución nucleofílica, en donde L es un grupo saliente; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5 con un compuesto de fórmula L-R<sup>2</sup> en una reacción de sustitución nucleofílica, en donde L es un grupo saliente; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10 con un compuesto de fórmula HOOC-X en una reacción de acoplamiento, donde P es H o un grupo protector de amino; para producir un compuesto de fórmula XII.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente junto con un agente terapéutico adicional.

15. La composición farmacéutica de la Reivindicación 14, en donde el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor AT<sub>1</sub>.

20 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, para uso en terapia.

17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 16, para uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal.