(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 690 790**

(51) Int. CI.:

***C07D 231/12*** (2006.01)
***A61K 31/41*** (2006.01)
***A61K 31/415*** (2006.01)
***A61K 31/42*** (2006.01)
***C07D 401/12*** (2006.01)
***C07D 413/12*** (2006.01)
***C07D 417/12*** (2006.01)
***C07D 257/04*** (2006.01)
***C07D 271/10*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/IB2014/067086**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092740**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14833234 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3083564**

(54) Título: **Derivados del ácido heterobutílico butanoico como inhibidores de LTA4H**

(30) Prioridad:

**20.12.2013 EP 13199138**
**15.08.2014 EP 14181155**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**22.11.2018**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**
**Lichtstrasse 35**
**4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**BOLLBUCK, BIRGIT;**
**MARKERT, CHRISTIAN;**
**MILTZ, WOFGANG y**
**ROEHN, TILL**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados del ácido heterobutílico butanoico como inhibidores de LTA4H

La presente invención describe nuevos derivados de ácido heteroaril butanoico que son buenos candidatos para fármacos, especialmente con respecto a leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos derivados de ácido heteroaril butanoico, dichos compuestos para uso en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y procedimientos de preparación de los dichos nuevos compuestos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a su uso en la inhibición de LTA4H. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos relacionados con LTA4H. Tales enfermedades y/o trastornos incluyen por lo general inflamación aguda y crónica y trastornos autoinflamatorios tales como enfermedad inflamatoria del intestino, dermatosis neutrofílica, alergia, enfermedades fibróticas, vasculitis, artritis, enfermedades cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, y cáncer. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos derivados de ácido heteroaril butanoico de fórmula (I), dichos compuestos para uso en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y procedimientos de preparación de los dichos nuevos compuestos.

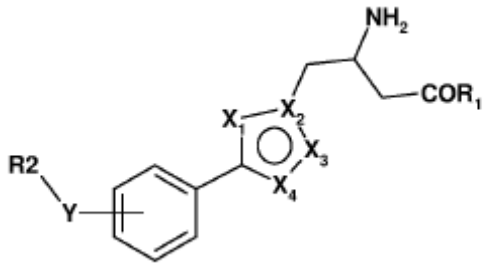
Antecedentes de la invención

La leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H) cataliza la hidrólisis de LTA4 para producir LTB4. LTB4 estimula una serie de respuestas proinflamatorias, por ejemplo, donde la quimiotaxis de leucocitos o la liberación de citoquinas pueden estar implicadas. La inhibición de LTA4H además eleva la biosíntesis de la lipoxina A4 antiinflamatoria proresolución que puede promover la resolución de la inflamación crónica. Por lo tanto, la inhibición de LTA4H puede ser beneficiosa en enfermedades donde la inflamación crónica sin resolución podría ser un componente crítico de la patología y parece incluir una amplia gama de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes (véase por ejemplo Anne M Fourie, Current Opinion in Invest. Drugs 2009, 10, 1173-1182).

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a su uso en la inhibición de LTA4H y en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos tales como alergia, pulmonares, fibróticos, inflamatorios, enfermedades cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y cáncer.

Más particularmente, en la realización 1, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;




(I)

en el que,

R1 es OH o $NH_2$;

Y es O, S o $CH_2$;

X1, X2, X3 y X4 son N; o

X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH;

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; cicloalquilo $C_3$-$C_6$; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o un heteroarilo mono o bicíclico de 5-

10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

El círculo interno en el anillo de 5 miembros mostrado en la fórmula (I) significa que el anillo es un anillo aromático, y por lo tanto los miembros X1, X2, X3 y/o X4 tienen que seleccionarse de acuerdo con lo anterior para no violar la aromaticidad.

La cadena lateral de 3-amino-butanoato mostrada a lo largo de la invención, por ejemplo, en la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) por lo general contiene un centro quiral (átomo de carbono que lleva el grupo amino). Si no se indica lo contrario, un compuesto de fórmula (I) comprende las formas (S)- o (R)- racémicas y/o quirales.

Descripción detallada de la invención

En su realización más amplia (realización 1), la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió anteriormente en la sección resumen de la invención.

La realización 2 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es O; X1, X2, X3 y X4 son N; y

R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 3 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es $CH_2$; X1, X2, X3 y X4 son N; y

R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 4 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es O; X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH; y

R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 5 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es $CH_2$; X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH; y

R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 6 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que Y está unido en la posición para de la unidad estructural fenilo.

La realización 7 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que Y está unido en la posición meta de la unidad estructural fenilo.

La realización 8 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es O; X1, X2, X3 y X4 son N; y

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; o cicloalquilo $C_3$-$C_6$.

La realización 9 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es $CH_2$; X1, X2, X3 y X4 son N; y

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; o cicloalquilo $C_3$-$C_6$.

La realización 10 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es O; X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH; y

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; o cicloalquilo $C_3$-$C_6$.

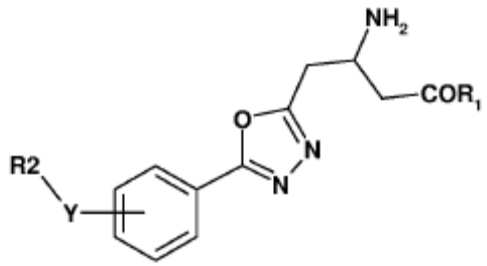
La realización 11 de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es $CH_2$; X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH; y

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; o cicloalquilo $C_3$-$C_6$.

La realización 12 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 8-11 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en el que Y está unido en la posición para de la unidad estructural fenilo.

La realización 13 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 8-11 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en el que Y está unido en la posición meta de la unidad estructural fenilo.

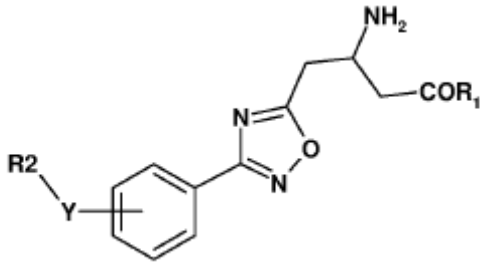
La realización 14 se refiere a un compuesto de la realización 1 que es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




(II)

en el que las variables R1, R2 y Y tienen el significado como se define en la realización 1.

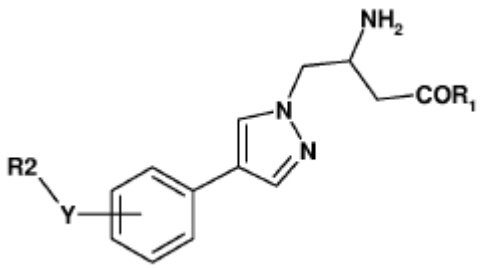
La realización 15 se refiere a un compuesto de la realización 1 que es un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




(III)

en el que las variables R1, R2 y Y tienen el significado como se define en la realización 1.

La realización 16 se refiere a un compuesto de la realización 1 que es un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




(IV)

en el que las variables R1, R2 y Y tienen el significado como se define en la realización 1.

La realización 17 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 14-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que Y está unido en la posición para de la unidad estructural fenilo.

La realización 18 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 14-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que Y está unido en la posición meta de la unidad estructural fenilo.

La realización 19 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 14-18 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; o cicloalquilo $C_3$-$C_6$.

La realización 20 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 14-18 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 21 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 14-18 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 22 se refiere a una cualquiera de las realizaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que R1 es OH.

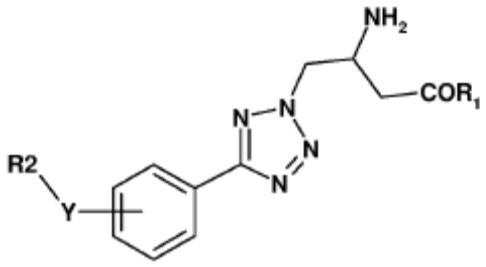
La realización 23 se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el grupo amino tiene la configuración (R).

La realización 24 se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el grupo amino tiene la configuración (S).

La realización 25 se refiere a un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 14-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo amino tiene la configuración (R).

La realización 26 se refiere a un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 14-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo amino tiene la configuración (S).

La realización 27 se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;




(V)

en el que las variables R1, R2 y Y tienen el significado como se define en la realización 1; o en el que R1 es OH; Y es O; y R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$.

La realización 28 se refiere a un compuesto de la realización 27 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que Y está en la posición para.

La realización 29 se refiere a un compuesto de la realización 28 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que el grupo amino primario en la cadena lateral de butanoilo unido a la unidad estructural de tetrazol de fórmula (V) tiene la configuración (S).

La realización 30 se refiere a un compuesto de la realización 28 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el grupo amino primario en la cadena lateral de butanoilo unido a la unidad estructural tetrazol de fórmula (V) tiene la configuración (R).

La realización 31 se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la realización 1, en el que el compuesto se selecciona de:

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-(oxazol-2-il)-fenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)-butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(4-clorofenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(p-toliloxi)fenil)-2H-tetrazo1-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(3-fenoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-fenetoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-fenetoxifenil)-2H-tetrazo1-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benciloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(benciloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-butoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(pentiloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-(p-toliloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico;

(*R*)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida;

ácido (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico; y

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico.

La realización 32 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 31 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La realización 33 se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

La realización 34 se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

La realización 35 se refiere a un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mejorados por la inhibición de LTA4H. La realización 36 se refiere a un compuesto de la realización 27 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

La realización 37 se refiere a un compuesto de la realización 36 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que Y está en la posición para.

La realización 38 se refiere a un compuesto de la realización 37 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el grupo amino primario en la cadena lateral de butanoilo unido a la unidad estructural de tetrazol de fórmula (V) tiene la configuración (S).

La realización 39 se refiere a un compuesto de la realización 37 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el grupo amino primario en la cadena lateral de butanoilo unido a la unidad estructural de tetrazol de fórmula (V) tiene la configuración (R).

La realización 40 se refiere a un compuesto de la realización 27 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH; Y es O; y R2 es un anillo de piridilo que está opcionalmente sustituido con ciano o halógeno.

Definiciones

Como se usa en este documento, el término "alquilo $C_1$-$C_6$" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que tiene hasta 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, se refiere a unidades estructurales hidrocarburos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi $C_1$-$C_6$" se refiere a alquilo-O-, en el que alquilo se define en este documento anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Por lo general, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono o 1 a 2 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, el término "alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno" se refiere a alquilo $C_1$-$C_6$ como se definió anteriormente que puede estar sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

Como se usa en este documento, el término "di-alquilamino $C_{1-6}$" se refiere a una unidad estructural de la fórmula -N($R_a$)-$R_a$ donde cada $R_a$ es un alquilo $C_{1-6}$, que puede ser el mismo o diferente, como se definió anteriormente.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo $C_3$-$C_6$" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. El cicloalquilo también se puede denominar anillo carbocíclico y viceversa, que se refiere adicionalmente al número de átomos de carbono presentes. A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 4 átomos de carbono en el anillo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en este documento, el término "heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico que está saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un anillo monocíclico o policíclico (en el caso de un anillo policíclico particularmente un anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico); y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, más preferiblemente de 5 a 10 y más preferiblemente de 5 o 6 átomos en el anillo; en el que uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos en el anillo son un heteroátomo (siendo los átomos restantes del anillo, por lo tanto, carbono). El anillo de unión (esto es, el anillo que se conecta a la molécula) preferiblemente tiene de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos en el anillo. El término heterociclilo excluye heteroarilo. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o en puente así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

Un heterociclilo sustituido es un grupo heterociclilo sustituido independientemente con 1-4, tal como uno, o dos, o tres, o cuatro sustituyentes.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos. Por lo general, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o una biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o I-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoqinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolil,2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, o 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 54H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6- imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo condensados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo. Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes.

Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Por lo general, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono. Además, el término "arilo" como se usa en este documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido por 1-5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo $C_1$-$C_4$, alquenilo $C_1$-$C_4$, alquinilo $C_1$-$C_4$, alcoxi $C_1$-$C_4$, tioalquilo $C_1$-$C_4$, alqueniloxi $C_1$-$C_4$, alquiniloxi $C_1$-$C_4$, halógeno, alquilcarbonilo $C_1$-$C_4$, carboxi, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_4$, amino, alquilamino $C_1$-$C_4$, di-alquilamino $C_1$-$C_4$, alquilaminocarbonilo $C_1$-$C_4$, di-alquilaminocarbonilo $C_1$-$C_4$, alquilcarbonilamino $C_1$-$C_4$, alquilcarbonilo $C_1$-$C_4$ (alquilo $C_1$-$C_4$) amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo $C_1$-$C_4$ donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, residuos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi) puede estar además sustituido por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada caso de halógeno, hidroxilo o grupos alcoxi $C_1$-$C_4$.

Como se usa en este documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que por lo general no son indeseables biológicamente o de otro

modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, metanosulfónico ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo por lo general en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales apropiadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}F$ $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{36}Cl$, $^{125}I$ respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en este documento, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como $^{3}H$ y $^{14}C$, o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como $^{2}H$ y $^{13}C$. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con $^{14}C$), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, $^{2}H$ o $^{3}H$), detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto $^{18}F$ o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes usando unos reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados previamente empleados.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (esto es, $^{2}H$ o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de

deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio 52.5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio 60%), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

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

Los compuestos de la invención, esto es, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristal apropiados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de cocristal. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimado, cofusión o contacto en compuestos en solución de fórmula (I) con el formador de cocristal en condiciones de cristalización y cocristales aislantes así formados. Los formadores de cocristal apropiados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

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

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar al menos parcialmente, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por LTA4H, o (ii) asociado con la actividad de LTA4H, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de LTA4H; o (2) reducir o inhibir la actividad de LTA4H; o (3) reducir o inhibir la expresión de LTA4H. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de LTA4H; o reducir o inhibir la expresión de LTA4H parcial o completamente.

Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras formas de realización más, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de un agente actividad o proceso biológico.

Como se usa en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, ""tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

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

Como se usa en este documento, el término "un", "uno", "el" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para abarcar tanto el singular como plural a menos que se indique lo contrario en este documento o claramente contradicho por el contexto.

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

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

De acuerdo con lo anterior, como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos. Para mayor claridad, el término "isómeros posibles" no incluirá isómeros posicionales.

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

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o productos intermedios se pueden resolver en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, de este modo se puede emplear una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una fase estacionaria quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto, formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden intrínsecamente o por diseño formar polimorfos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y soluciones reguladoras, etc.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

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

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

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar ya sea recubiertos con una película o con recubrimiento entérico según los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y sabrosos. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, proporcionan así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Algunas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

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

Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración mediante aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. De este modo, son particularmente apropiados para uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.

Como se usa en este documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una aplicación de inhalación o intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de un componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

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

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulario apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y paquetes de tiras.

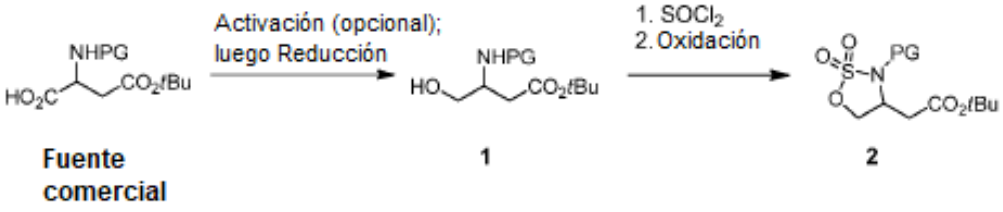
La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, a los que se hace referencia en este documento como "estabilizantes",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

Métodos de síntesis de derivados de ácido heteroarilo butanoico

Los agentes de la invención, por ejemplo compuestos de acuerdo con la definición de fórmula (I), se pueden preparar mediante una secuencia de reacción del esquema de reacción A, que implica la síntesis del bloque de construcción de aminoácidos de fórmula 1, que generalmente se obtiene haciendo reaccionar selectivamente el aminoácido Boc-Asp(OtBu)-OH protegido comercialmente disponible, o después de la activación del grupo de ácido carboxílico con un agente reductor, por ejemplo, $NaBH_4$ en presencia de un solvente a bajas temperaturas, por ejemplo, -20°C o similar. Dependiendo de la estereoquímica del material de partida, se obtienen (S)- o (R)-tert-butil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato como bloques de construcción quirales de fórmula 1. Las variables en los esquemas A-D corresponden a las definiciones proporcionadas en la realización 1. Además, el término "PG" indica un grupo protector tal como tert-butiloxi-carbonilo o Boc.

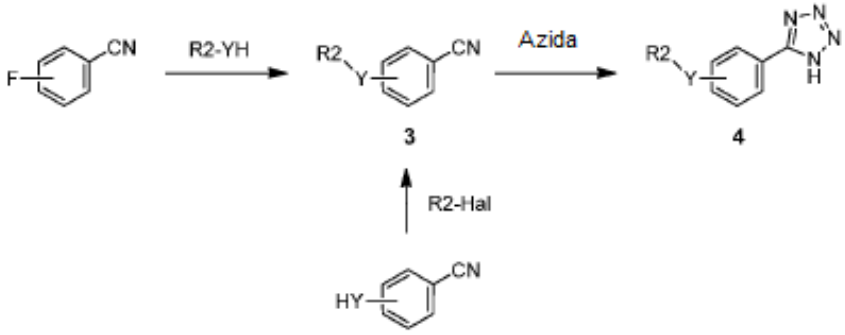
Los bloques de construcción de fórmula 1 se pueden hacer reaccionar con cloruro de tionilo en un solvente en presencia de una base apropiada, por ejemplo, imidazol que luego se hace reaccionar más con un reactivo oxidativo, tal como peryodato y por lo general en presencia de un catalizador tal como un haluro de rutenio para producir los bloques de construcción cíclicos de fórmula 2 opcionalmente de nuevo como un bloque de construcción quiral cuando los materiales de partida quirales de fórmula 1 están siendo tomados.

**Esquema A**




Como un bloque de construcción adicional para sintetizar los compuestos de la invención, los denominados nitrilos 3 se pueden obtener haciendo reaccionar sustratos comercialmente disponibles de la fórmula R2-Hal y benzonitrilos sustituidos apropiadamente (Y=O) en presencia de un base, por ejemplo carbonato de potasio en un solvente, por ejemplo, DMF y si se requiere a temperaturas elevadas, por ejemplo, por encima de 100°C. Alternativamente, los nitrilos 3 se pueden obtener haciendo reaccionar nitrilos sustituidos con flúor disponibles comercialmente con alcoholes sustituidos disponibles comercialmente, por ejemplo, fenoles.

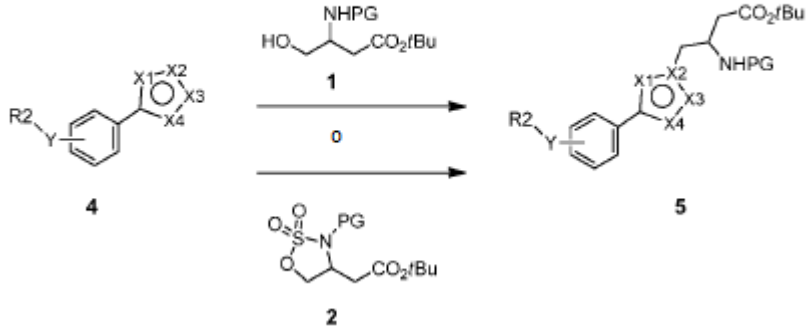
**Esquema B**




A continuación, por lo general se hace reaccionar un nitrilo 3 con una azida, por ejemplo, azidotrimetilsilano y por lo general en presencia de un catalizador tal como óxido de dibutilestaño (IV) para producir un tetrazol de fórmula general 4, (véase el esquema B) que se hace reaccionar con un electrófilo apropiado, por lo general con un alcohol activado de fórmula general 1, por ejemplo, mesilado o tosilado o activado de otra manera, por ejemplo in situ en

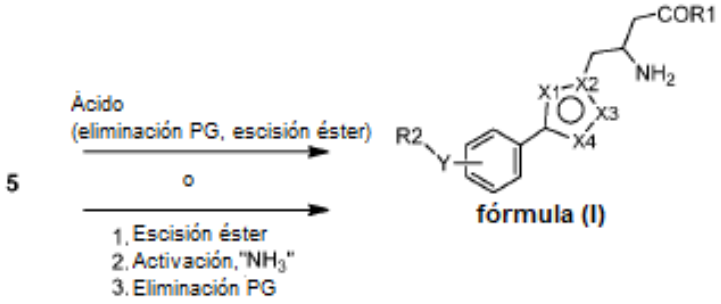
condiciones de Mitsunobu, o se hace reaccionar alternativamente con el bloque de construcción cíclico activado de fórmula general 2, para producir un compuesto intermedio de fórmula general 5 (esquema C). Además de "tBu", la unidad estructural alquilo del grupo éster en los compuestos 1, 2 y 5 puede ser alternativamente Bn, Me o Et u otro grupo protector apropiado.

**Esquema C**




Los compuestos intermedios 5 luego se hacen reaccionar por lo general con un ácido o una base, por ejemplo, ácido clorhídrico o TFA, o por ejemplo, con piperidina como base, usualmente en un solvente, por ejemplo dioxano o diclorometano, para producir un compuesto de la invención de fórmula (I), R1=OH, según el esquema D. Para obtener los compuestos con R1=$NH_2$, el grupo éster en la fórmula 5 se puede escindir para dar el ácido, que luego se activa y reacciona con amoníaco o un equivalente de amoníaco. El tratamiento posterior con ácido produce la amida R1=$NH_2$ de acuerdo con la fórmula (I).

**Esquema D**




Rutas alternativas de compuestos sintetizadores de la invención

Dependiendo de la naturaleza de los bloques de construcción o sustratos que se toman como materiales de partida para preparar un compuesto de la invención, puede ser necesario desviarse de esta secuencia de reacción general proporcionada anteriormente. Estas desviaciones se describen en detalle en la siguiente sección titulada sección experimental.

Sección experimental

Abreviaturas:

| | |
|---|---|
| 2-MeTHF | 2-metiltetrahidrofurano |
| Asp | ácido aspártico |
| aq | acuoso |
| Bn o Bzl | bencilo |

| | |
|---|---|
| Boc | tert-butiloxicarbonilo |
| br | ancho |
| brine | solución acuosa saturada de NaCl |
| d | doblete |
| dd | doblete de dobletes |
| DCM | diclorometano |
| DIAD | azodicarboxilato de diisopropilo |
| DIPEA | diisopropiletilamina |
| DME | 1,2-dimetoxietano |
| DMF | N, N-dimetil formamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| EDC | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida |
| ESI | Ionización por electroaspersión |
| EtOAc | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| Eq | equivalente(s) |
| Ej. | ejemplo(s) |
| Fmoc | fluorenilmetiloxicarbonilo |
| Gln | glutamina |
| Glu | ácido glutámico |
| h | hora |
| HATU | hexafluorofosfato de 3-oxido 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio |
| HOBT | hidroxibenzotriazol |
| HPLC | cromatografía líquida de alta resolución |
| iPrOH | isopropanol |
| a vacío | a vacío |
| LC | cromatografía líquida |
| m | multiplete/milli, según el contexto |
| MeOH | metanol |
| mg | miligramo |
| min | minutos |
| MS | espectrometría de masas |
| ml | mililitro |
| mmol | milimol |
| m/z | proporción masa a carga |
| RMN | resonancia magnética nuclear |

| | |
|---|---|
| ppm | partes por millón |
| q | cuarteto |
| quint | quinteto |
| rt | temperatura ambiente |
| Rt | tiempo de retención |
| s | singlete |
| t | triplete |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| TBME | tert-butilmetiléter |
| TBS | tert-butildimetilsililo |
| tBu | tert-butilo |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| TLC | cromatografía en capa fina |
| Tos | tosil, p-toluolsulfonilo |
| UPLC | cromatografía líquida de alta resolución |

Detalles analíticos

RMN: las mediciones se realizaron en un Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz), Bruker Ultrashield™ 600 (600 MHz), 400 MHz DRX Bruker CryoProbe (400 MHz) o un espectrómetro DRX Bruker CryoProbe de 500 MHz (500 MHz) usando o no trimetilsilano como un estándar interno. Los desplazamientos químicos (valores δ) se informan en ppm campo abajo de tetrametilsilano, el patrón de división de espectros se designa como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quint), multiplete, señales sin resolver o superpuestas (m), señal ancha (br). Los solventes deuterados se dan entre paréntesis.

LC-MS:

Condiciones UPLC-MS a:

Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1 X 50 mm, temperatura de la columna: 60°C.

Gradiente: de 5 a 98% de B en 1.4 min, A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%, flujo: 1.0 mL/min.

Condiciones UPLC-MS b:

Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1 X 50 mm, temperatura de la columna: 60°C.

Gradiente: desde 5 a 98% de B en 9.4 minutos, A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%, flujo: 1.0 mL/min.

Condiciones de HPLC c:

Sistema: Jasco serie LC-2000 con detector MD-2015.

Columna: Chiracel OZ 5 μm 5 X 250 mm, temperatura de la columna: rt.

85% de heptano, 15% de iPrOH + 0.05% de TFA, flujo: 1 mL/min.

Condiciones de HPLC d:

Sistema: Jasco serie LC-2000 con detector MD-2015.

Columna: Chiralpak IC 5 μm 5 X 250 mm, temperatura de la columna: rt.

60% de heptano, 40% de EtOH + 0.1% de TFA, flujo: 0.5 mL/min.

Condiciones de HPLC e:

Sistema: Jasco serie LC-2000 con detector MD-2015.

Columna: Chiralpak IC 5 μm 5 X 250 mm, temperatura de la columna: rt.

50% de heptano, 50% de EtOH + 0.1% de TFA, flujo: 0.5 mL/min.

Condiciones de HPLC f:

Sistema: Agilent Serie 1200 con detector DAD.

Columna: Chiralpak AD-H 5 μm 4.6 X 250 mm, temperatura de la columna: rt.

60% de heptano, 40% de EtOH, flujo: 0.7 mL/min.

Condiciones de HPLC g:

Sistema: Jasco serie LC-2000 con detector MD-2015.

Columna: Chiralpak IC 5 μm 5 X 250 mm, temperatura de la columna: rt.

85% de heptano, 12% de iPrOH, 3% de EtOH + 0.1% de TFA, flujo: 0.5 mL/min.

Condiciones de HPLC h:

Sistema: Agilent Serie 1100 con detector DAD.

Columna: Chiralpak IC 5 μm 5 X 250 mm, temperatura de la columna: rt.

80% de heptano, 10% de EtOH, 10% de MeOH + 0.1% de $HNEt_2$ + 0.1% de TFA, flujo: 1.0 mL/min.

Métodos preparativos:

Sistema de cromatografía instantánea:

Sistema: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Columna: cartuchos RediSep Rf preempacados.

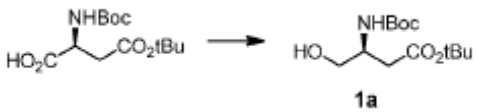
Las muestras fueron por lo general adsorbidas en Isolute.

Todos los reactivos, materiales de partida e intermedios usados en estos ejemplos estaban disponibles a partir de fuentes comerciales o se prepararon fácilmente por métodos conocidos para los expertos en el arte.

Síntesis de los bloques de construcción derivados de aminoácidos

Los alcoholes 1a-1d se prepararon mediante un método similar al descrito por J. Martinez et al, Tetrahedron Letters 1991, 32, 923-926.

(*S*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato (1a)



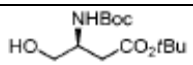
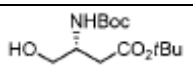
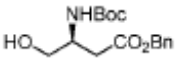
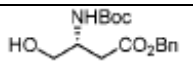

**1a**

A una solución fría de Boc-L-Asp(OtBu)-OH (25.0 g, 86.0 mmol) en DME (86 mL) se le añadieron sucesivamente N-metilmorfolina (10.1 mL, 90.0 mmol) y cloroformiato de isobutilo (12.2 mL, 91.0 mmol) a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de -10°C. Después de 30 minutos, el clorhidrato de N-metilmorfolina precipitado se eliminó por filtración, se lavó con DME (25 mL) y el filtrado y los lavados se combinaron en un matraz en un baño de hielo y sal. Se añadió lentamente una solución de $NaBH_4$ (4.14 g, 108 mmol) en agua (30 mL), seguido de agua (70 mL) manteniendo la temperatura entre -15ºC y -30ºC. La suspensión se filtró y se lavó minuciosamente con agua. El filtrado se extrajo con EtOAc (4x50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice (heptano: EtOAc 1:0 a 1:1) proporcionando el compuesto base como un aceite espeso que se solidificó lentamente.

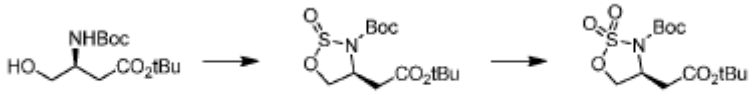
M/z = 276.2 $[M+H]^+$, Rt = 3.04 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 6.83 min (condiciones HPLC g), $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.22 (s, br, 1H), 3.87-4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.39-2.63 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 18 H) ppm.

Los alcoholes 1b-d se prepararon de forma análoga al alcohol 1a.

| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 1a |  (S)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil) amino)-4-hidroxibutanoato | Véase arriba | Véase arriba |
| 1b |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil) amino)-4-hidroxibutanoato | A partir de Boc-D-Asp (OtBu)-OH | M/z = 276.1 $[M+H]^+$, Rt = 3.11 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 8.67 min (condiciones HPLC g), $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.27 (s, br, 1H), 3.88-4.02 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.41-2.65 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 18H) ppm. |
| 1c |  (S)-bencil 3-((tert-butoxi-carbonil) amino)-4-hidroxibutanoato | A partir de Boc-L-Asp(OBzl-OH; La filtración de la mezcla de reacción proporcionó el producto sólido que se lavó minuciosamente con agua y se secó en vacío. | M/z = 310.1 $[M+H]^+$, Rt = 3.39 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 6.33 min (condiciones HPLC f), $^1H$ RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 7.24-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.99 (dd, 1H), 3.41-3.61 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm. |
| 1d |  (R)-bencil 3-((tert-butoxi-carbonil)amino)-4-hidroxibutanoato | A partir de Boc-D-Asp(OBzl-OH; La filtración la mezcla de reacción proporcionó el producto sólido que se lavó minuciosamente con agua y se secó en vacío. | M/z = 310.4 $[M+H]^+$, Rt = 3.33 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 8.46 min (condiciones HPLC f), $^1H$ RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 7.26-7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm. |

Los sulfamidatos 2a y 2b se prepararon mediante un método similar al descrito por A. G. Jamieson et al, Journal of the American Chemical Society 2009, 131, 7917-7927.

(*S*)-tert-butil 4-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato 2,2-dioxido (2a)



**1a** **2a**

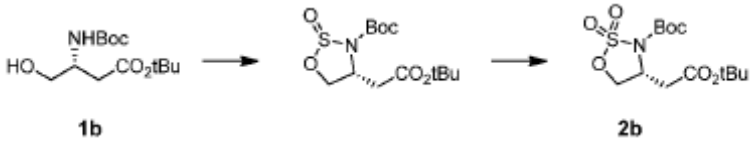
Etapa 1: una solución de imidazol (16.0 g, 235 mmol) en 2-MeTHF (150 mL) se enfrió a -78ºC dando como resultado una suspensión incolora. Se añadió cloruro de tionilo (4.29 mL, 58.8 mmol) gota a gota. Después de 10 min, se añadió (S)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-butanoato (1a, 6.0 g, 19.6 mmol) en 2-MeTHF (30 mL) gota a gota. Se retiró el enfriamiento y se agitó la RM durante 2 h a rt, antes de que se filtrara sobre una almohadilla de Celite™. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se sometió a partición entre DCM (100 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl aq. (10%, 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró.

Etapa 2: El residuo se disolvió en MeCN (100 mL), se enfrió a 0°C y se trató con porciones de monohidrato de $RuCl_3$ sólido (177 mg, 0.784 mmol) y $NaIO_4$ (6.29 g, 29.4 mmol), seguido de la adición gota a gota de agua (50 mL). Después de agitar a 0ºC, durante 2 h, la mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica de color gris se filtró sucesivamente sobre tapones de

Celite™, $Na_2SO_4$ y sílice hasta que estuvo transparente e incoloro. La eliminación de todos los volátiles a vacío proporcionó el compuesto base 2a como un sólido incoloro.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.77 (dd, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H) 4.53 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

(*R*)-tert-butil 4-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato 2,2-dioxido (2b)



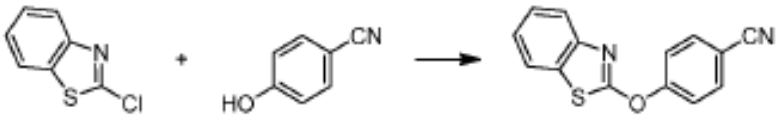

**1b** **2b**

El sulfamidato 2b se preparó de forma análoga a 2a a partir del alcohol 1b.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.78 (dd, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H) 4.52 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

Síntesis de los intermedios nitrilo

4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)benzonitrilo (3a)

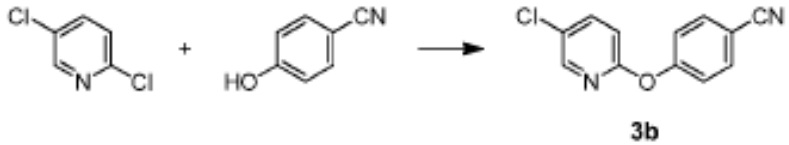



**3a**

Una suspensión de 4-hidroxibenzonitrilo (6.55 g, 55.0 mmol), 2-clorobenzotiazol (6.51 mL, 50.0 mmol) y $K_2CO_3$ (7.60 g, 55.0 mmol) en DMF (20 mL) se calentó a 120°C, durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se diluyó con heptano: EtOAc (1:1, 300 mL) y se lavó con NaOH 0.2 N (200 mL), solución saturada de $Na_2CO_3$ (50 mL) y salmuera (50 mL). El secado sobre $Na_2SO_4$, la filtración y la concentración a sequedad proporcionaron un producto en bruto que se purificó por cristalización (heptano: EtOAc) para producir el éter 3a deseado como un sólido de color beige.

M/z = 253.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.13 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.98-8.05 (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H) ppm.

4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)benzonitrilo (3b)

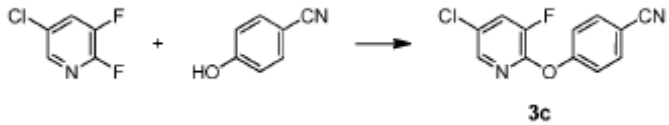



**3b**

Se preparó el nitrilo 3b de forma análoga al nitrilo 3a a partir de 2,5-dicloropiridina y 4-hidroxibenzonitrilo y se obtuvo después de la titulación con MeOH como un sólido incoloro.

M/z = 230.9 $[M+H]^+$, Rt = 1.07 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.26 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.24 (d, 1H) ppm.

4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)benzonitrilo (3c)

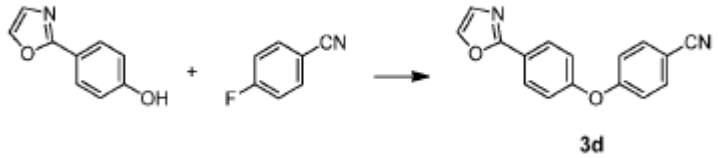



**3c**

Se preparó nitrilo 3c de forma análoga al nitrilo 3a a partir de 5-cloro-2,3-difluoropiridina y 4-hidroxibenzonitrilo a una temperatura de reacción de 90°C. El compuesto base se obtuvo como un sólido incoloro que contiene aprox. 7% de un producto secundario que se transfirió a la siguiente etapa y se eliminó allí.

M/z = 249.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.10 min (condiciones UPLC-MS a), $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.30 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.43 (d, 2H) ppm, $^{19}F$ RMN (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ = -133.7 (d, 1F) ppm.

4-(4-(oxazol-2-il)fenoxi)benzonitrilo (3d)



3d

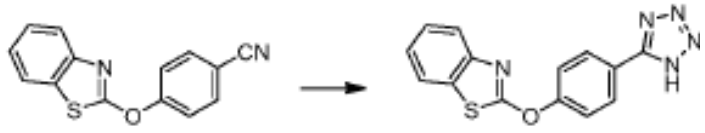
Se calentó una suspensión de 4-(oxazol-2-il)fenol (200 mg, 1.24 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (301 mg, 2.48 mmol) y $K_2CO_3$ (515 mg, 3.72 mmol) en DMF (1.2 mL) se calentó a 100°C, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN de 9:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto base 3d como un polvo incoloro.

M/z = 263.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.07 min (condiciones UPLC-MS a), $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.23 (d, 2H) ppm.

Síntesis de los intermedios de tetrazol

Los compuestos de la invención se sintetizaron por lo general a través de intermedios de fórmula 4a-fórmula 4o (véanse también los esquemas de reacción B y C). A continuación, estos compuestos se muestran habitualmente en una forma tautomérica, por ejemplo, el 1H-tetrazol-5-ilo. Del mismo modo, los nombres químicos correspondientes de dichos productos intermedios se proporcionaron para una sola forma tautomérica. Sin embargo, dicho tautómero también puede existir en otra forma tautomérica, por ejemplo, como tautómero 2H-tetrazol-5-ilo. Por consiguiente, cualquier forma tautomérica puede incluirse en un intermedio de fórmula 4 (4a-4o) incluso si solo se ha mostrado una forma particular.

2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenoxi)benzo[*d*]tiazol (4a)

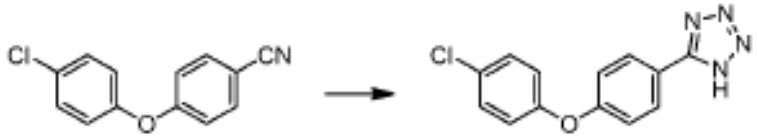


3a 4a

Una suspensión de 4-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)benzonitrilo (3a, 1.51 g, 6.00 mmol) y óxido de dibutilestaño (IV) (0.149 g, 0.600 mmol) en tolueno seco (9.0 mL) se purgó con argón. Se añadió azidotrimetilsilano (1.59 mL, 12.0 mmol) antes de sellar el vial y calentarlo a 110ºC, durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se trató con MeOH (5 mL) y se concentró a vacío. El lavado con MeCN (50 mL) y pentano (15 mL) proporcionó el tetrazol 4a deseado como un sólido de color beige.

M/z = 296.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.91 min (condiciones UPLC-MS a), $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.6-17.3 (s, br, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.70-7.76 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H) ppm.

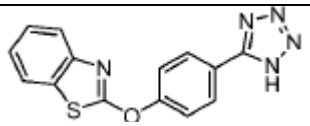
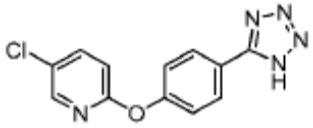
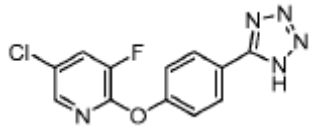
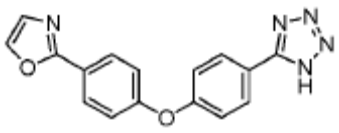
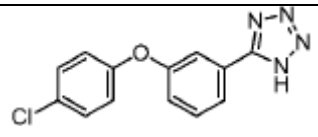
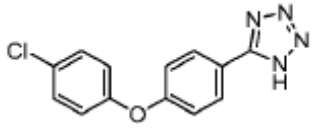
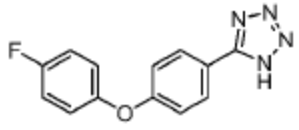
5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1*H*-tetrazol (4f)

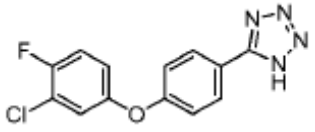
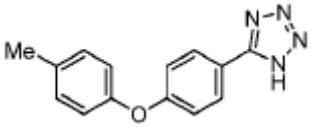
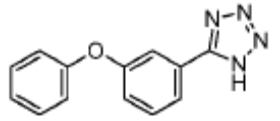


3f 4f

Una suspensión de 4-(4-clorofenoxi) benzonitrilo (3f, 1.43 g, 6.23 mmol) y óxido de dibutilestaño (IV) (0.155 g, 0.623 mmol) en tolueno seco (9.0 mL) se purgó con argón. Se añadió azidotrimetilsilano (1.65 mL, 12.5 mmol) antes de sellar el vial y calentarlo a 100ºC, durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se trató con MeOH (6 mL) y se concentró a vacío. El lavado con MeCN (15 mL) y heptano (15 mL) dio el tetrazol 4f deseado como un sólido incoloro. M/z = 273.0 $[M+H]^+$, Rt = 0.99 min (condiciones UPLC-MS a), $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.8 (s, br, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (d, 2H) ppm.

Otros tetrazoles, por ejemplo, los tetrazoles 4b-j se prepararon de forma análoga al tetrazol 4a. Los parámetros de reacción y las analíticas (caracterización del compuesto) se proporcionan en la siguiente tabla.

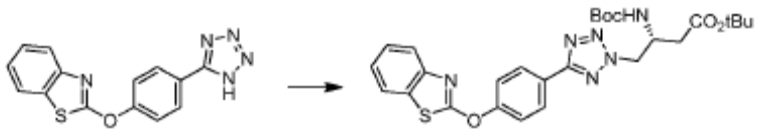
| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 4a |  2-(4-(1 *H*-tetrazol-5-il)fenoxi)benzo[*d*]tiazol | Véase arriba | Véase arriba |
| 4b |  2-(4-(1 *H*-tetrazol-5-il) fenoxi)-5-cloropiridina | 100°C, 16 h | M/z = 274.0 $[M+H]^+$, Rt = 0.85 min (condiciones de UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.8 (s, br, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.22 (d, 1H) ppm. |
| 4c |  2-(4-(1 *H*-tetrazol-5-il)-fenoxi)-5-cloro-3-fluoropiridina | 100°C, 18 h | M/z = 292.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.88 min (condiciones de UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.8 (s, br, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08-8.13 (m, 3H), 7.43 (d, 2H) ppm, 19F RMN (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ = -134.03 (s, 1F) ppm. |
| 4d |  2-(4-(4-(1*H*-tetrazol-5-il) fenoxi)fenil)oxazol | 100°C, 18 h; cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) | M/z = 306.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.87 min (condiciones de UPLC-MS a). |
| 4e |  5-(3-(4-clorofenoxi)-fenil)-1 *H*-tetrazol | 100°C, 18 h; cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) | M/z = 273.0 $[M+H]^+$, Rt = 0.99 min (condiciones de UPLC-MS a). |
| 4f |  5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-1*H*-tetrazol | Véase arriba | Véase arriba |
| 4g |  5-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-1*H*-tetrazol | 100°C, 16 h | M/z = 257.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.92 min (condiciones de UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.9 (s, br, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H) ppm. |

| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 4h |  5-(4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-1*H*-tetrazol | 90°C, 20 h; cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) | M/z = 291.0 $[M+H]^+$, Rt = 0.99 min (condiciones de UPLC-MS a). |
| 4i |  5-(4-(*p*-toliloxi)fenil)-1 *H*-tetrazol | 100°C, 18 h | M/z = 253.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.00 min (condiciones de UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.75 (s, br, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm. |
| 4j |  5-(3-fenoxifenil)-1 *H*-tetrazol | 100°C, 18 h; cromatografía en columna instantánea de sílice (heptano:EtOAc desde 1:0 a 1:1) | M/z = 239.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.90 min (condiciones de UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.95 (s, br, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.12 (d, 2H) ppm. |

Síntesis de los intermedios de tetrazol sustituidos

Método A:

(*R*)-tert-butil 4-(5-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoato (5a)



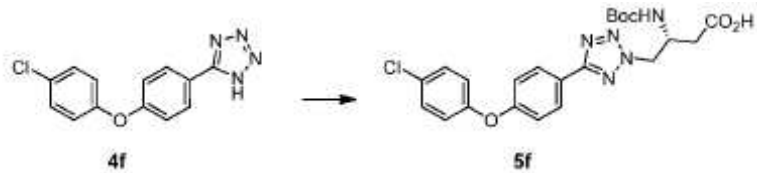
4a 5a

Una solución de trifenilfosfina (3.67 g, 14.0 mmol) y DIAD (1.70 mL, 8.75 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a 0ºC antes de que se transfiriera lentamente a una suspensión agitada de 2-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenoxi)benzo[*d*]tiazol (4a, 2.07 g, 7.00 mmol) y (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato (1b, 2.12 g, 7.70 mmol) en THF (10 mL). Después de 1 h a rt, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN de 9:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto base 5a como un aceite de color naranja.

M/z = 553.3 $[M+H]^+$, Rt = 6.28 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.41-2.54 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) ppm.

Método B:

Ácido (*R*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-21-1-tetrazol-2-il)butanoico (5f)



4f 5f

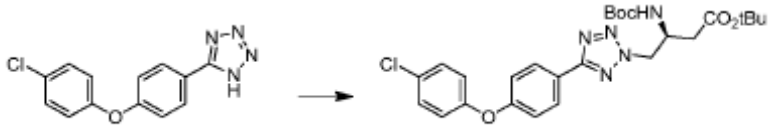
Una solución de trifenilfosfina (5.77 g, 22.0 mmol) y DIAD (2.67 mL, 13.8 mmol) en 2-MeTHF (20 mL) se enfrió a 0ºC antes de que se transfiriera lentamente a una suspensión agitada de 5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1*H*-tetrazol (4f, 3.00 g, 11.0 mmol) y (*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato (1d, 3.74 g, 12.1 mmol) in 2-MeTHF (20 mL). Después de 30 minutos a rt, se añadió NaOH 2 N (45.8 mL, 92 mmol) y la suspensión resultante se calentó a

80ºC, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con heptano: EtOAc (1:1, 400 mL) y se extrajo con NaOH 1 N (9X100 mL). Los extractos acuosos combinados se acidificaron cuidadosamente a pH = 3 usando HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (3X150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización (heptano:EtOAc) para producir el ácido 5f deseado como un sólido incoloro.

M/z = 474.2 $[M+H]^+$, Rt = 5.09 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 8.51 min (condiciones HPLC c), $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 12.4 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 1.24 (s, 9H) ppm.

Método C:

(*S*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5m)

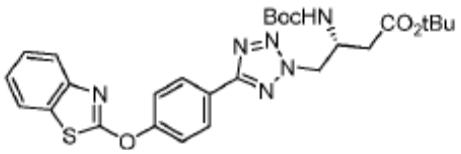
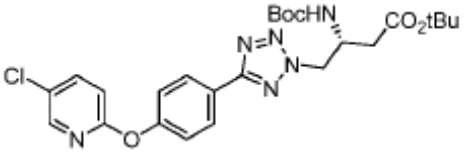
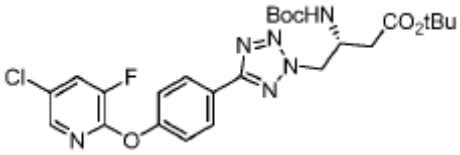


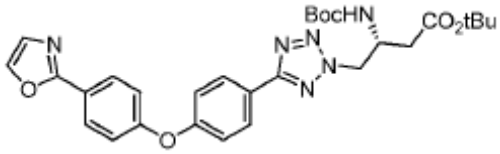
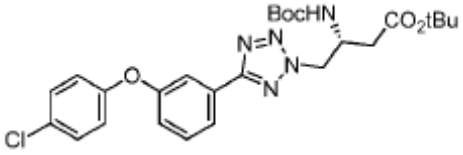
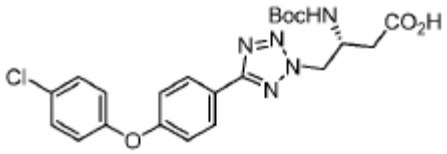
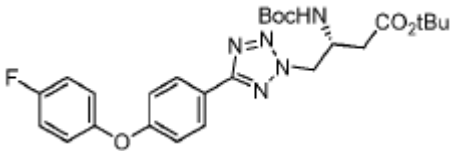
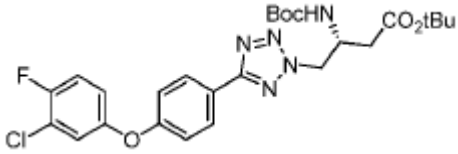
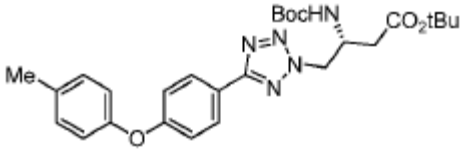

4f 5m

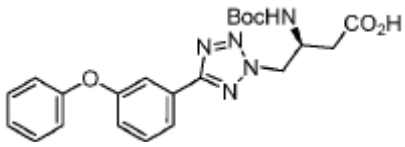
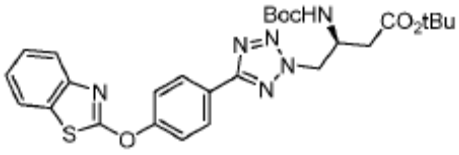
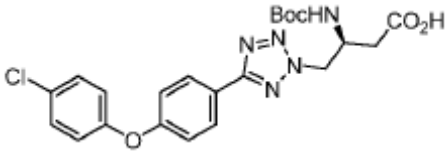
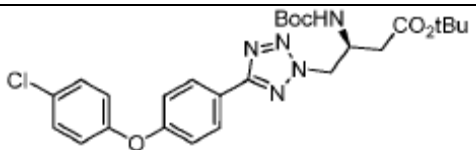
Una solución de 5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1*H*-tetrazol (4f, 200 mg, 0.733 mmol) y (*S*)-tert-butil 4-(2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato 2,2-dioxido (2a, 330 mg, 0.880 mmol) en DMF (5 mL) se trató con DIPEA (0.384 mL, 2.20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto base 5m como un semisólido incoloro.

M/z = 530.2 $[M+H]^+$, Rt = 6.69 min (condiciones UPLC-MS b), $^1H$ RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.13 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.89 (dd, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (s, 9H) ppm.

Los productos de alquilación 5b-l se prepararon de forma análoga a 5a, 5f o 5m

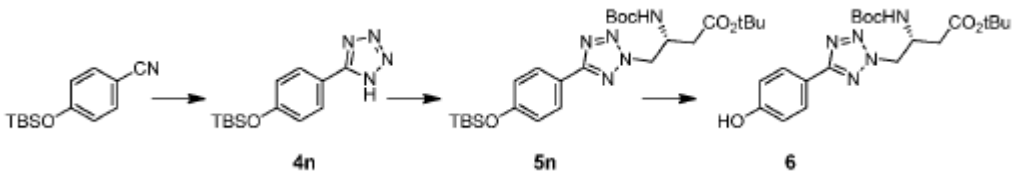
| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 5a |  (*R*)-tert-butil 4-(5-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)-3-((*tert*butoxicarbonil)amino)butanoato | Método A, véase arriba | Véase arriba |
| 5b |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-((5-cloropiridin-2-il)-oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 531.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.39 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5c |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 549.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.37 min (condiciones UPLC-MS a). |

| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 5d |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-(4-(oxazol-2-il)fenoxi)-fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 563.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.34 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5e |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(3-(4-clorofenoxi)-fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 530.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.46 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5f |  Ácido (*R*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Método B, véase arriba | Véase arriba |
| 5g |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 514.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.35 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5h |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil) amino)-4-(5-(4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 548.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.44 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5i |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-(*p*-toliloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método A | M/z = 510.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.43 min (condiciones UPLC-MS a). |

| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 5j |  Ácido (*S*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-fenoxifenil)-2*H*-tetrazo1-2-il)butanoico | Método B, usando el alcohol 1c; cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua:MeCN desde 9:1 a 0:1) | M/z = 440.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.12 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5k |  (*S*)-tert-butil 4-(5-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)-3-((tertbutoxicarbonil)amino)butanoato | Método A, usando alcohol 1c | M/z = 553.3 $[M+H]^+$, Rt = 6.31 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (dd., 1H), 7.02 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H) ppm. |
| 5l |  Ácido (*S*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)- 4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Método B, usando alcohol 1c | M/z = 474.3 $[M+H]^+$, Rt = 5.00 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 10.20 min (condiciones HPLC c), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 12.40 (s, br, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 1.25 (s, 9H) ppm. |
| 5m |  (*S*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoato | Método C, véase arriba | Véase arriba |

Síntesis de intermedios de tetrazol sustituidos vía fenoles 6 y 7

(*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-hidroxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (6)




Etapa A: 5-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1*H*-tetrazol (4n)

El tetrazol 4n se preparó de forma análoga al tetrazol 4a y obtenida después de la recristalización desde heptano:EtOAc como un polvo incoloro.

M/z = 277.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.18 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 16.42 (s, br, 1H), 7.71 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 0.73 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm.

Etapa B: (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-((tert-butildimetilsilil)-oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5n)

El tetrazol 5n alquilado se preparó de forma análoga al método A.

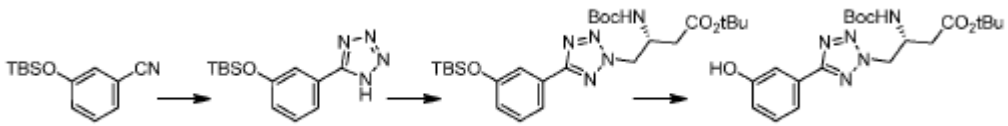
M/z = 534.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.58 min (condiciones UPLC-MS a).

Etapa C: (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-hidroxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (6)

Una solución (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-((tert-butildimetilsilil)-oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5n, 2.14 g, 4.00 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a 0ºC, antes de añadir gota a gota una solución de TBAF en THF (1 N, 4.40 mL, 4.40 mmol). Después de 1 h a esa temperatura, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto base 6 como un polvo incoloro.

M/z = 420.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.07 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 9.95 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 4.75 (dd, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.20-4.35 (m, 1H), 2.35-2.65 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) ppm.

(*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-hidroxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (7)




4o 5o 7

Etapa A: 5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1*H*-tetrazol (4o)

El tetrazol 4o se preparó de forma análoga al tetrazol 4a y obtenido después de la cromatografía en columna instantánea de sílice (heptano:EtOAc desde 1:0 a 1:1) como un polvo incoloro.

M/z = 277.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.16 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (d, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.23 (s, 6H) ppm, El tetrazol-N*H* no detectado.

Etapa B: (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-((tert-butildimetilsilil)-oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5o)

El tetrazol 5o alquilado se preparó de forma análoga al método A.

M/z = 534.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.55 min (condiciones UPLC-MS a).

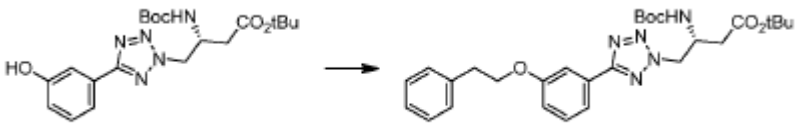
Etapa C: (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-hidroxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (7)

El fenol 7 se preparó de forma análoga al fenol 6 y obtenido como un polvo incoloro.

M/z = 420.2 $[M+NH_4]^+$, Rt = 1.07 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 7.52-7.62 (m, 2H), 7.28-7.36 (dd, 1H), 6.90-6.95 (dd, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.42-4.56 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (s, 9H) ppm.

Método D:

(*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-fenetoxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5p)



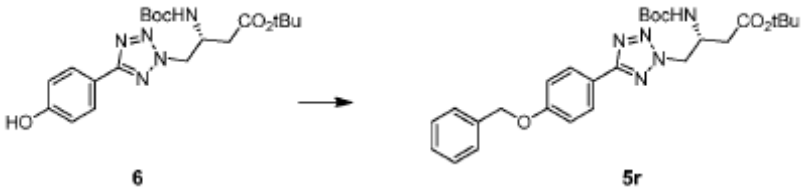

7 5p

Una solución de (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-hidroxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoato (7, 80 mg, 0.191 mmol), 2-feniletanol (46 µL, 0.381 mmol) y trifenilfosfina (150 mg, 0.572 mmol) en 2-MeTHF (10 mL) se trató con DIAD (111 µL, 0.572 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el éter 5p en forma de un aceite viscoso incoloro.

M/z = 524.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.44 min (condiciones UPLC-MS a).

Método E:

(*R*)-tert-butil 4-(5-(4-(benciloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)-3-((tert-butoxicarbonil)-amino)butanoato (5r)

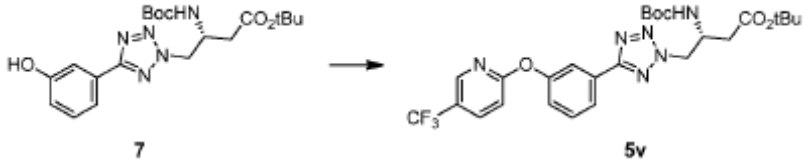



Una suspensión de (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-hidroxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (6, 90 mg, 0.215 mmol), bromuro de bencilo (77 µL, 0.644 mmol) y $K_2CO_3$ (89 mg, 0.644 mmol) en DMF (0.72 mL) se agitó durante 5 h a 65ºC. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar éter 5r como un aceite viscoso amarillento.

M/z = 510.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.35 min (condiciones UPLC-MS a).

Método F:

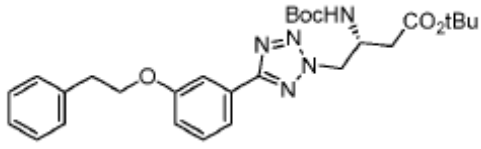
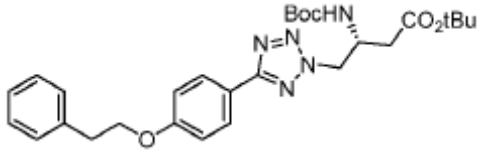
(*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5v)

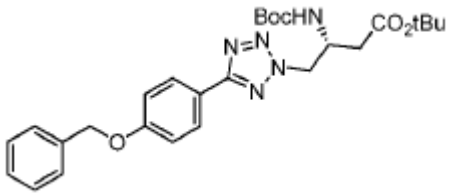
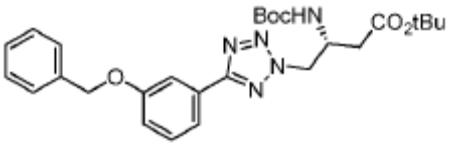
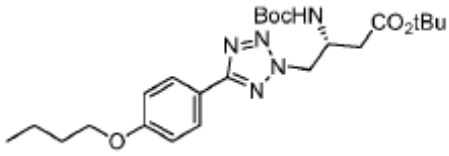
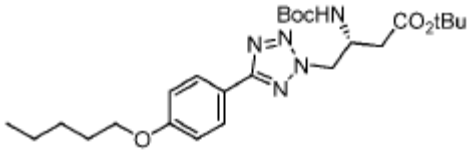
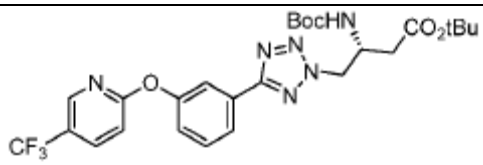
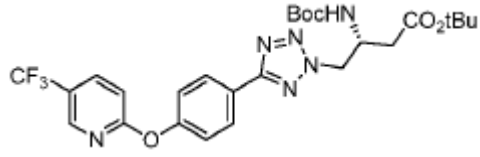


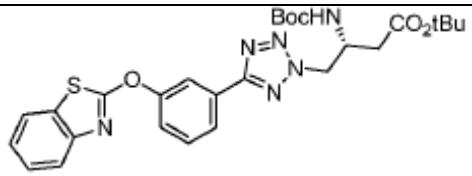
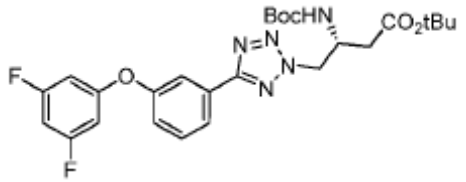
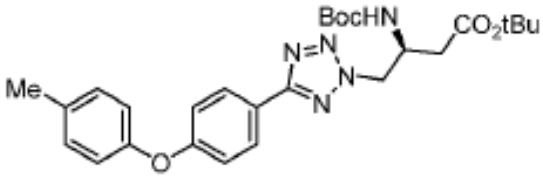

Una suspensión de (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-hidroxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (7, 100 mg, 0.238 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (88 µL, 0.715 mmol) y $K_2CO_3$ (99 mg, 0.715 mmol) en DMF (0.8 mL) se agitó durante 5 h a 65°C. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua:MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el éter 5v como un aceite viscoso amarillento.

M/z = 565.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.37 min (condiciones UPLC-MS a).

Los éteres 5q-y se prepararon de forma análoga a 5p, 5r o 5v

| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 5p |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(3-fenetoxifenil)-2H-tetrazol-2-il) butanoato | Método D, véase arriba | Véase arriba |
| 5q |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-fenetoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoato | Método D | M/z = 524.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.41 min (condiciones UPLC-MS a). |

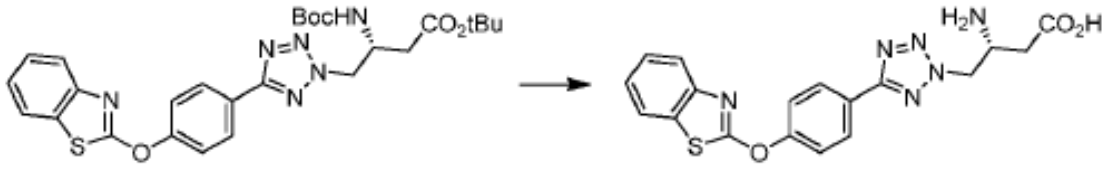
| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 5r |  (R)-tert-butil 4-(5-(4-(benciloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoato | Método E, véase arriba | Véase arriba |
| 5s |  (R)-tert-butil 4-(5-(3-(benciloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoato | Método E | M/z = 510.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.37 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5t |  (*R*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-butoxifenil)-2 *H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método E, desde 6 y bromuro de butilo | M/z = 476.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.39 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5u |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-(pentiloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoato | Método E, desde 6 y bromuro de pentilo usando $Cs_2CO_3$ | M/z = 490.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.49 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5v |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(3-((5-(trifluorometil)-piridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método F, véase arriba | Véase arriba |
| 5w |  (R)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(4-((5-(trifluorometil)-piridin-2-il) oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método F, usando 2-fluoro-5-(trifluorometil)-piridina y $Cs_2CO_3$ a 80°C | M/z = 565.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.38 min (condiciones UPLC-MS a). |

| | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 5x |  (*R*)-tert-butil 4-(5-(3-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoato | Método F, 22 h a 80°C | M/z = 553.4 $[M+H]^+$, Rt = 1.41 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5y |  (*R*)-tert-butil3-((tert-butoxicarbonil)-amino)-4-(5-(3-(3,5-difluorofenoxi)-fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato | Método F, usando 1,3,5-trifluoro-benceno $Cs_2CO_3$ 22 h a 70°C | M/z = 532.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.41 min (condiciones UPLC-MS a). |
| 5z |  (*S*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)-amino)- 4-(5-(4-(*p*-toliloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il) butanoato | Método C, 4h, rt | M/z = 510.3 $[M+H]^+$, Rt = 1.42min (condiciones UPLC-MS a), 1H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.02 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.81 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (s, 9H) ppm. |

**Ejemplo 1**

Método G:

Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico

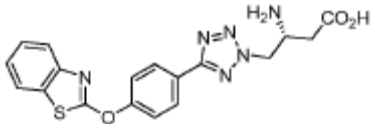
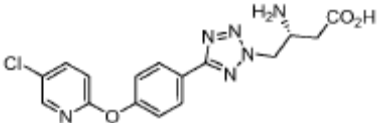
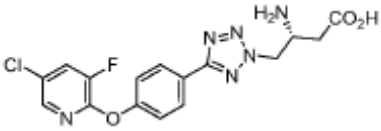
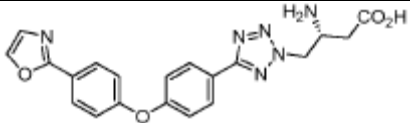
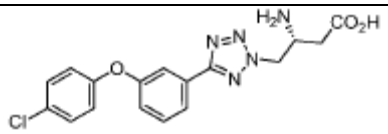
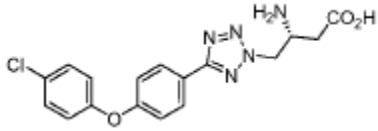
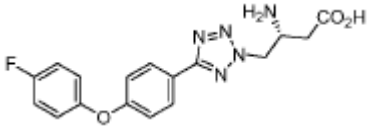


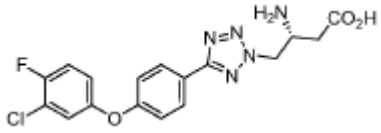
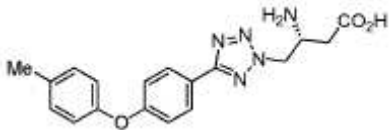
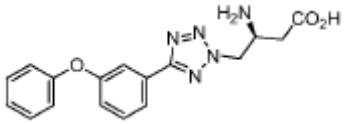
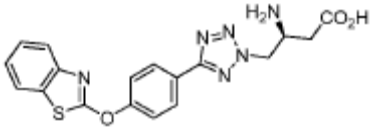
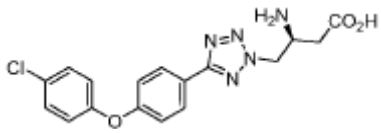
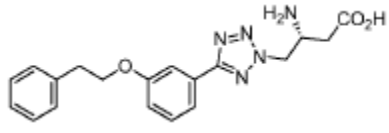
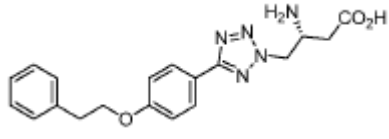
**5a** **Ejemplo 1**

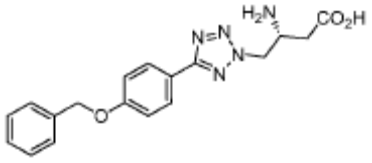
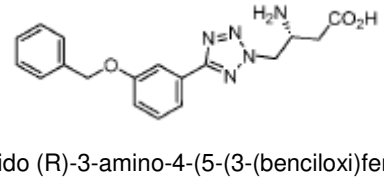
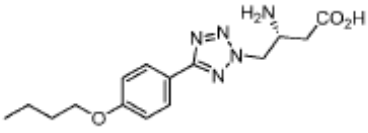
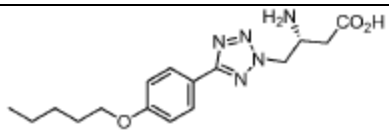
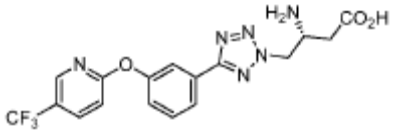
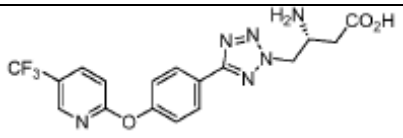
Una solución de (R)-tert-butil 4-(5-(4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoato (5a, 414 mg, 0.749 mmol) en HCl 4 N en dioxano (1.87 mL, 7.49 mmol) se calentó a 40ºC, durante 3 h. La suspensión resultante se filtró y el producto en bruto se lavó con acetona proporcionando el clorhidrato del producto deseado (Ejemplo 1) como un sólido incoloro.

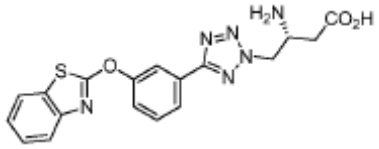
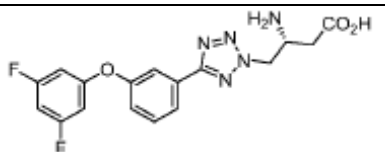
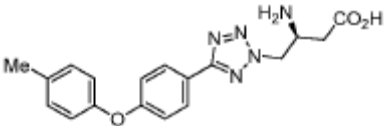
M/z = 397.0 $[M+H]^+$, Rt = 2.61 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 8.80 min (condiciones HPLC e), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.31 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.16 (d, 2H), 4.29 (quint, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.79 (dd, 1H) ppm.

Ejemplos (Ej.) 2-23 se prepararon de forma análoga a Ejemplo 1 (Método G) y obtenido como sales clorhidrato.

| Ej. | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 1 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Véase arriba | Véase arriba |
| 2 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | | M/z = 375.0 [M+H]+, Rt = 2.21 min (condiciones UPLC-MS b), 1H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 12.8 (s, br, 1H), 8.44 (s, br, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.00-4.28 (m, 1H), 2.81 (d, 2H) ppm. |
| 3 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Cromatografía de columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua:MeCN desde 9: 1 a 0:1); Luego T intercambio de FA/sal HCl | M/z = 393.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.44 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 12.7 (s, br, 1H), 8.5 (s, br, 3H), 8.29 (dd, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 5.09 (d, 2H), 4.09 (quint, 1H), 2.81 (d, 2H) ppm, $^{19}$F RMN (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ = -134.00 (d, 1F) ppm. |
| 4 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-(4-(oxazol-2- il)-fenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)-butanoico | | M/z = 407.3 $[M+H]^+$, Rt = 2.50 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.23 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 5.14 (d, 2H), 4.27 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm. |
| 5 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(3-(4-clorofenoxi) fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | | M/z = 407.3 $[M+H]^+$, Rt = 2.50 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.23 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 5.14 (d, 2H), 4.27 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm. |
| 6 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | A partir de ácido carboxílico 5f: rt, 4 h | M/z = 374.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.87 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 8.84 min (condiciones HPLC d), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.16 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.26 (quint, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm. |
| 7 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-2*H*-tetrazol-2-il) butanoico | rt, 64 h | M/z = 358.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.48 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.15 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 6H), 5.14 (d, 2H), 4.28 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (d, 1H) ppm. |

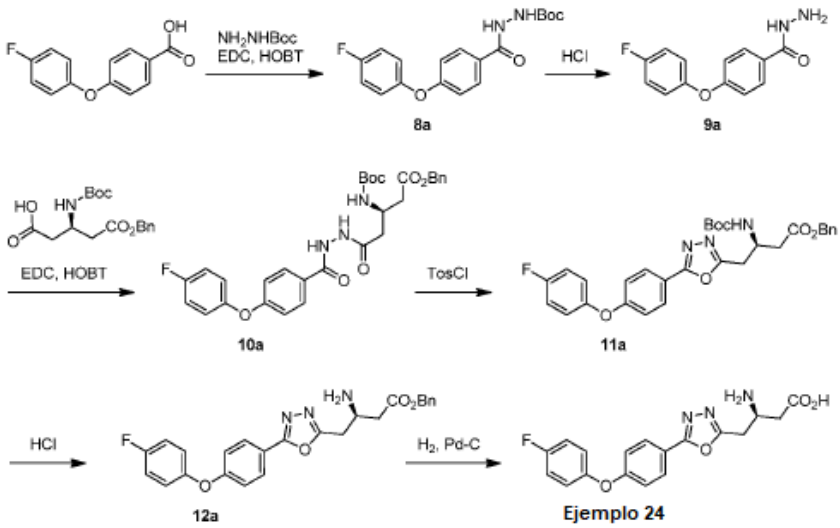
| Ej. | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 8 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il) butanoico | Mezcla de reacción concentrada a vacío | M/z = 392.3 $[M+H]^+$, Rt = 3.02 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.20 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.81 (d, 1H) ppm. |
| 9 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-(*p*-toliloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | rt, 64 h | M/z = 354.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.82 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.13 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.28 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm. |
| 10 |  Ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(3-fenoxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | A partir de ácido carboxílico 5j: Cromatografía de columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua:MeCN desde 9:1 a 0:1); Luego intercambio TFA/sal HCl | M/z = 340.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.43 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 7.91 (d, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 5.12 (d, 2H), 4.24 (quint, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.75 (d, 1H) ppm. |
| 11 |  Ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Lavado con dioxano, acetona y pentano | M/z = 397.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.66 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 17.45 min (condiciones HPLC e), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.34 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 5.19 (d, 2H), 4.29 (quint, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H) ppm. |
| 12 |  Ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2*H*-tetrazol-2-il) butanoico | A partir del ácido carboxílico 5l: rt, 4 h; o a partir del éster 5m: 40 °C, 3h | M/z = 374.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.97 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 10.67 min (condiciones HPLC d), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.16 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm. |
| 13 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(3-fenetoxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Evaporado a sequedad, luego triturado con acetona y heptano | M/z = 368.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.84 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 7.73 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.20-4.32 (m, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H) ppm. |
| 14 |  Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(4-fenetoxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Evaporado a sequedad, luego triturado con acetona y heptano | M/z = 368.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.75 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.07 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.18-4.32 (m, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H) ppm. |

| Ej. | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 15 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benciloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Se lavó con dioxano | M/z = 354.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.51 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.09 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H) ppm. |
| 16 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(benciloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Se lavó con dioxano | M/z = 354.3 $[M+H]^+$, Rt = 2.50 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 7.79-7.81 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.44-7.52 (m, 3 H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.16 (d, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm. |
| 17 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-butoxifenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Evaporado a sequedad, luego triturado con acetona y heptano | M/z = 320.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.43 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.07 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 2.91 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.01 (t, 3H) ppm. |
| 18 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(pentiloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Cromatografía de columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua:MeCN desde 9:1 a 0:1); Luego intercambio TFA/sal HCl | M/z = 334.2 [M+H]+, Rt = 2.99 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.6 (s, br, 3H), 8.00 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 5.04 (d, 2H), 4.02-4.12 (m, 3H), 2.79 (d, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.29-1.49 (m, 4H), 0.91 (t, 3H) ppm. |
| 19 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-((5-(trifluorometil) piridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il) butanoico | Evaporado a sequedad, luego triturado con acetona y heptano | M/z = 409.3 $[M+H]^+$, Rt = 2.50 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.44 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.14 (d, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H) ppm. |
| 20 |  Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-(trifluorometil) piridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il) butanoico | Cromatografía de columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua:MeCN desde 9:1 a 0:1); Luego intercambio TFA/sal HCl | M/z = 409.1 $[M+H]^+$, Rt = 2.59 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.14 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H) ppm. |

| Ej. | Estructura y Nombre | Parámetro de reacción | Analítica |
|---|---|---|---|
| 21 |  <br>Ácido (*R*)-3-amino-4-(5-(3-(benzo[*d*]tiazol-2-iloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Evaporado a sequedad, luego triturado con acetona y heptano | M/z = 397.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.62 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.15-8.23 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm. |
| 22 |  <br>Ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(3,5-difluoro-fenoxi) fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Evaporado a sequedad, luego triturado con acetona y heptano | M/z = 376.3 $[M+H]^+$, Rt = 2.69 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.05 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.76 (tt, 1H), 6.65 (dd, 2H), 5.15 (d, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H) ppm. |
| 23 |  <br>Ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(*p*-toliloxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico | Lavado con dioxano, acetona y pentano | M/z = 354.2 $[M+H]^+$, Rt = 2.74 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.13 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.14 (d, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm. |

**Ejemplo 24**

Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico




Etapa A: tert-butil 2-(4-(4-fluorofenoxi)benzoil)hidrazinacarboxilato (8a)

Ácido 4-(4-fluorofenoxi) benzoico (5.5 g, 23.69 mmol), hidrazinacarboxilato de tert-butilo (3.13 g, 23.7 mmol), HOBT (5.44 g, 35.5 mmol), $Et_3N$ (4.92 mL, 35.5 mmol) y se disolvieron EDC X HCl (6.81 g, 35.5 mmol) en DCM (90 mL). La mezcla de reacción marrón se agitó durante 5 h a rt. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se sometió a partición entre agua (15 mL) y DCM (35 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice (0-100% de EtOAc en ciclohexano). El producto purificado se trituró con dietiléter y se obtuvo como un sólido incoloro.

M/z = 345.2 $[M-H]^+$, Rt = 1.03 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.13 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Etapa B: 4- (4-fluorofenoxi) benzohidrazida (9a)

Se añadió HCl en dioxano (4 N, 30.3 mL, 121 mmol) a tert-butil 2-(4-(4-fluorofenoxi)-benzoil)hidrazinacarboxilato (8a, 2.80 g, 8.08 mmol) y se agitó durante 1.5 h. a rt. La mezcla de reacción se evaporó vacío y el residuo se trituró con TBME para proporcionar un sólido de color amarillo pálido.

M/z = 247.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.78 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11.55 (br s, 1H), 10.43 (br s, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.07 (d, 2H) ppm.

Etapa C: (*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(2-(4-(4-fluorofenoxi)benzoil) hidrazinil)-5-oxopentanoato (10a)

4-(4-fluorofenoxi)benzohidrazida (9a, 1.51 g, 4.74 mmol), ácido (R)-5-(benciloxi)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico (1.6 g, 4.74 mmol), HOBT (0.944 g, 6.17 mmol), $Et_3N$ (1.32 mL, 9.49 mmol) y $EDC_3HCl$ (1.36 g, 7.11 mmol) se disolvieron en DCM (18 mL). La mezcla de reacción marrón se agitó durante 16 horas a rt. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice (0-70% de EtOAc en ciclohexano) para dar un sólido incoloro.

M/z = 566.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.16 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10.27 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 7H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.08 (d, 2H), 4.21 (br m, 1H), 2.70-2.75 (dd, 1H), 2.37-2.55 (m, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

Etapa D: (*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoato (11a)

Se disolvieron ((*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(2-(4-(4-fluorofenoxi)benzoil)hidrazinil)-5-oxopentanoato (10a, 2.10 g, 3.71 mmol) y TosCl (0.779 g, 4.08 mmol) en DCM (35 mL), luego se añadió $Et_3N$ (0.772 mL, 5.57 mmol) en 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a rt. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice (0-50% de EtOAc en ciclohexano) para producir 11a en forma de una espuma incolora.

M/z = 548.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.33 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.94 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.28 (br m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

Etapa E: (*R*)-bencil 3-amino-4-(5-(4-(4-fluoro-fenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoato (12a)

Se disolvió (*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoato (11a, 1.50 g, 2.74 mmol) en HCl 4 N en dioxano (13.7 mL, 54.8 mmol) y se agitó durante 1.5 h a rt. Luego, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico proporcionando el compuesto base 12a como un sólido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

M/z = 448.3 [M+H]+, Rt = 0.95 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.43 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 7 H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 5.12 (s, 2 H), 4.00 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.40 (d, 1H), 2.96 (d, 1H) ppm.

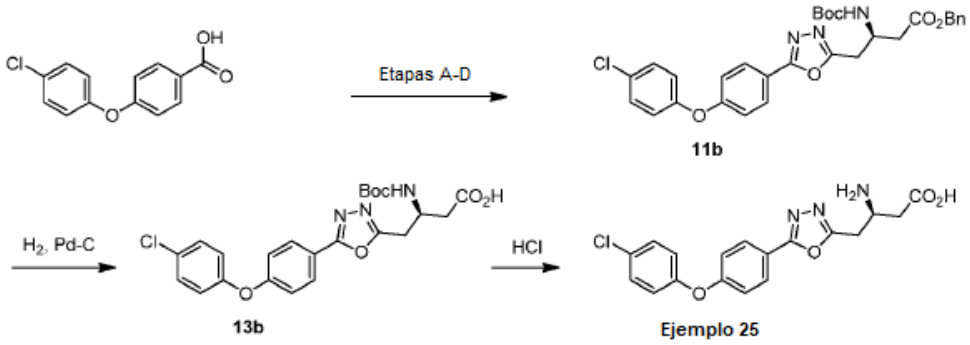
Etapa F: ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico (Ejemplo 24)

Se disolvió (*R*)-bencil 3-amino-4-(5-(4-(4-fluoro-fenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoato (12a, 200 mg, 0.447 mmol) en metanol (5 mL) y se añadió a un matraz que contenía 10% de Pd/C (47.6 mg, 0.045 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se desgasificó y se purgó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h a rt. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite y se evaporó a presión reducida. No se necesitó una purificación adicional.

M/z = 358.2 $[M+H]^+$, Rt = 0.71 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.00 (d, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.03-7.26 (m, 4H), 4.11 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.79 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo 25**

Ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico




Etapas A-D: (*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi) fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoato (11b)

Este compuesto se sintetizó en cuatro etapas análogamente al compuesto 11a a partir de ácido 4-(4-clorofenoxi) benzoico disponible comercialmente.

M/z = 564.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.39 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.96 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.15-7.20 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.28 (br m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.7 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

Etapa E: ácido (*R*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico (13b)

Se disolvió (*R*)-bencil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoato (11b, 420 mg, 0.745 mmol) en metanol (8 mL) y se añadió a un matraz que contenía 10% de Pd/C (79.0 mg, 0.074 mmol) en argón. La mezcla se desgasificó y purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h a rt. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite y se evaporó a presión reducida. El producto 13b se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

M/z = 474.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.13 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 12.29 (s, br, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.13-7.22 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 2H), 1.28 (s, 9H) ppm.

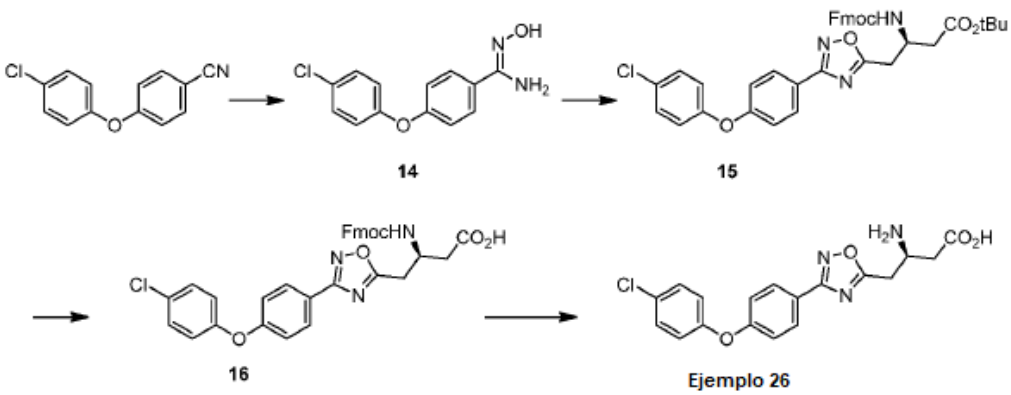
Etapa F: ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico (Ejemplo 25)

Este compuesto se sintetizó de forma análoga al 12a a partir de 13b. El producto se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice (metanol: EtOAc desde 0:1 a 2: 1) y el ejemplo 25 se obtuvo, así como la sal de ion híbrido.

M/z = 374.1 $[M+H]^+$, Rt = 0.78 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.01 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.17-7.22 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (d, 2H) ppm.

**Ejemplo 26**

ácido (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico




Etapa A: 4-(4-clorofenoxi)-*N'*-hidroxibencimidamida (14)

Una solución de 4-(4-clorofenoxi)benzonitrilo (1.00 g, 4.35 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con hidroxilamina (50% en agua, 1.03 mL, 17.4 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recristalizó en EtOH a reflujo para proporcionar el producto 14 deseado como un sólido incoloro.

M/z = 263.3 $[M+H]^+$, Rt = 0.82 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ = 9.60 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.80 (s, 2H) ppm.

Etapa B: (*R*)-tert-butil 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato (15)

Una suspensión Fmoc-beta-Glu(O*t*Bu)-OH (250 mg, 0.588 mmol), HATU (246 mg, 0.646 mmol) y DIPEA (0.205 mL, 1.18 mmol) en 2-MeTHF (5 mL) fue agitado a rt, durante 1 h. Se añadió 4-(4-clorofenoxi)-N'-hidroxibencimidamida (14, 170 mg, 0,646 mmol) y el vial se tapó y se calentó a 90°C, durante 17 h. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar oxadiazol 15 como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

M/z = 652.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.56 min (condiciones UPLC-MS a).

Etapa C: ácido (*R*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico (16)

Una solución de (*R*)-tert-butil 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato (15, 233 mg, 0.339 mmol) en DCM (6 mL) se trató con TFA (4 mL) y se mantuvo a rt, durante 1 h. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el ácido 16 como una espuma de color amarillo.

M/z = 596.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.36 min (condiciones UPLC-MS a).

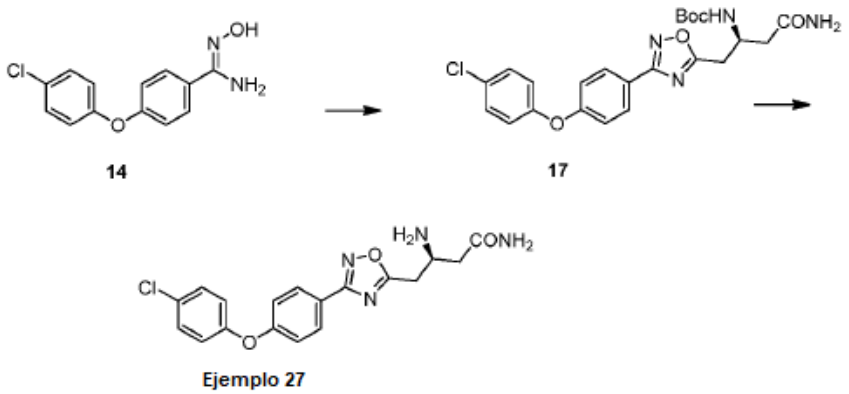
Etapa D: ácido (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico (Ejemplo 26)

Una solución del ácido (*R*)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico (16, 205 mg, 0.344 mmol) en DCM (10 mL) se trató con piperidina (0.511 mL, 5.16 mmol) y se agitó a rt, durante 3 h. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (890 mg/L de carbonato de amonio en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el producto deseado (Ejemplo 26) como un zwitterión incoloro.

M/z = 374.0 $[M+H]^+$, Rt = 3.14 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ = 8.03 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.41 (dd, 1H), 2.26 (dd, 1H) ppm.

**Ejemplo 27**

(*R*)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida




Etapa A: (*R*)-tert-butil (4-amino-1-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-oxobutan-2-il)carbamato (17)

Este compuesto se sintetizó de forma análoga al 15 a partir de 14 y Boc-beta-Gln-OH comercialmente disponible.

M/z = 473.0 $[M+H]^+$, Rt = 1.17 min (condiciones UPLC-MS a).

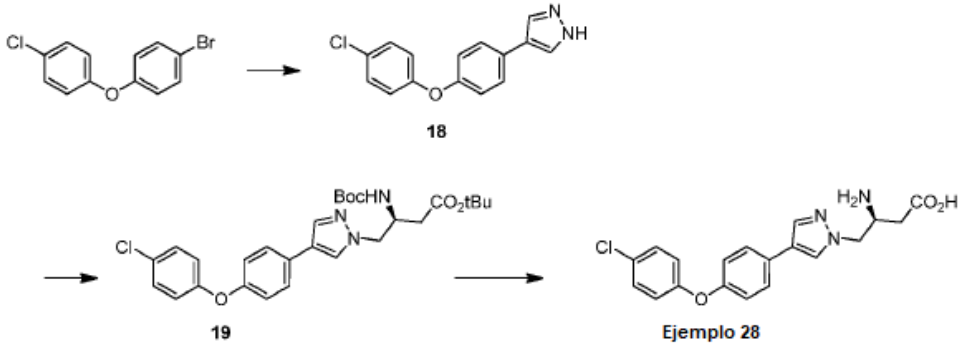
Etapa B: (*R*)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida (Ejemplo 27)

Una solución de (*R*)-tert-butil (4-amino-1-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-oxobutan-2-il)carbamato (17, 91.8 mg, 0.194 mmol) en DCM (6 mL) y TFA (4 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1). Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 0.1 N (4 mL) y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con acetona (2 mL) y heptano (2 mL) y se recogió por filtración proporcionando el clorhidrato del ejemplo 27 como un polvo incoloro.

M/z = 373.1 $[M+H]^+$, Rt = 2.68 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.22 (s, br, 3H), 8.05 (d, 2H), 7.69 (s, br, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.22 (s, br, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.40 (d, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo 28**

Ácido (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico




Etapa B: 4-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1H-pirazol (18)

Una suspensión de 1-bromo-4-(4-clorofenoxi)benceno (170 mg, 0.600 mmol), éster de pinacol del ácido 4-pirazolborónico (140 mg, 0.719 mmol), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (42.1 mg, 0.060 mmol) y $K_2CO_3$ acuoso (2 N, 0.749 mL, 1.50 mmol) en n-propanol (5 mL) se calentó en un microondas a 100°C, durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con solución saturada de $Na_2CO_3$ (15 mL), agua (15 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 4:6) proporcionó pirazol 18 como un sólido incoloro.

M/z = 271.1 $[M+H]^+$, Rt = 1.10 min (condiciones UPLC-MS a), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 7.94 (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.00 (d, 2H) ppm.

Etapa C: (*S*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(4-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)butanoato (19)

Una solución de 4-(4-(4-clorofenoxi) fenil)-1H-pirazol (18, 200 mg, 0.739 mmol) en 2-MeTHF (2.4 mL) se enfrió a -78ºC. Se añadió hidruro de sodio sólido (60% en aceite mineral, 35.5 mg, 0.813 mmol), seguido de 2a (305 mg, 0.813 mmol) en 2-MeTHF (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt, durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre HCl 0.1 N (20 mL) y EtOAc (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto base 19 como un sólido de color amarillo con suficiente pureza (aproximadamente 70%) para la siguiente etapa.

M/z = +529.2 $[M+H]^+$, Rt = 1.45 min (condiciones UPLC-MS a).

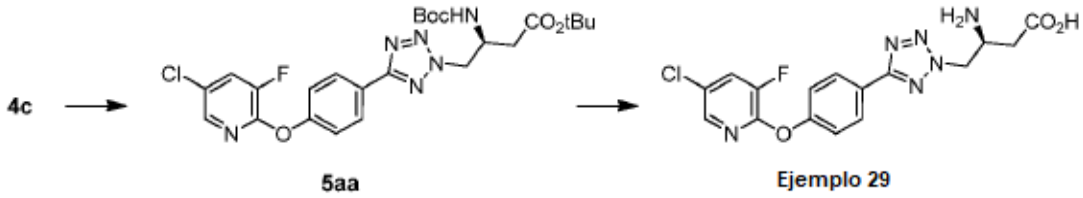
Etapa D: ácido (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico (Ejemplo 28)

El intermedio 19 se desprotegió de manera análoga al método G. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea de sílice RP18 (TFA al 0.1% en agua: MeCN desde 9:1 a 0:1) proporcionó el compuesto deseado que se suspendió en una cantidad mínima de acetona y se trató con HCl en $Et_2O$ (2 N, 1 mL, 2 mmol). El clorhidrato del ejemplo 28 se recogió por filtración y se obtuvo como un polvo ligeramente amarillento.

M/z = 372.2 $[M+H]^+$, Rt = 3.08 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.45-4.60 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H) ppm.

**Ejemplo 29**

Ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico




Etapa A: (*S*)-tert-butil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoato (5aa)

Se preparó el Intermedio 5aa a partir de tetrazol 4c de forma análoga al método C, y se obtuvo como una espuma incolora. M/z = 549.3 $[M+H]^+$, Rt = 6.26 min (condiciones UPLC-MS b), $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ= 8.28 (dd, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.09 (s, br, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) ppm, $^{19}$F RMN (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ = -134.0 (d, 1F) ppm.

Etapa B: ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico (Ejemplo 29)

La desprotección del intermedio 5aa de forma análoga al método G proporcionó el clorhidrato del ejemplo 29 como un polvo incoloro.

M/z = 393.1 $[M+H]^+$, Rt = 2.47 min (condiciones UPLC-MS b), Rt = 14.85 min (condiciones HPLC h), $^1$H RMN (400 MHz, MeOD-$d_4$) δ = 8.24 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 5.17 (d, 2H), 4.25-4.34 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H) ppm, $^{19}$F RMN (376 MHz, DMSO-$d_4$) δ = -135.7 (d, 1F) ppm.

Parte biológica

Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades susceptibles a LTA4H, por ejemplo, como se indica en las pruebas que se proporcionan en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicadas para la terapia relacionada con LTA4H.

a) Ensayo de la enzima LTA4H humana:

La leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H) cataliza la hidrólisis vinílica del epóxido, leucotrieno A4 (LTA4) en el mediador proinflamatorio LTB4. LTA4H también puede catalizar la hidrólisis de sustratos di y tripeptídicos, así como los derivados cromogénicos 7-amino-4-metilcoumarina (AMC) de aminoácidos. El derivado de AMC de la arginina (Arg-AMC) se puede usar como un sustrato sustituto para LTA4H y permite la medición de la actividad de la enzima y los valores de $IC_{50}$ del compuesto controlando la intensidad de fluorescencia tras la liberación de AMC.

Para la prueba del compuesto, los compuestos se suministran como soluciones madre de 10 mM en 90% de DMSO (10% de agua) en tubos de matriz. A partir de esto, se prepara una serie de diluciones 1:5 con una concentración inicial de 10 mM que baja a 0.64 µM. Para el ensayo enzimático se transfieren 0.5 µL de solución de compuesto a cada pocillo y se añaden 24.5 µL de solución reguladora de ensayo (solución reguladora Tris 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 10 mM) al pocillo seguido de 25 µL de solución de enzima ( LTA4H humano 36 nM en solución reguladora de ensayo). La mezcla del compuesto enzimático se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de 50 µL de solución de sustrato. Se elige una concentración de sustrato final de 600 µM, que es alrededor del valor $K_M$ de Arg-AMC, a una concentración de enzima final de 9 nM. Tras la adición del sustrato, la placa se coloca inmediatamente en un lector de fluorescencia y la fluorescencia se mide cada 10 minutos durante 60 minutos usando el ajuste de filtro $\lambda_{excitación}$ = 380 nm y $\lambda_{emisión}$ = 460 nm. AMC en concentraciones variables (0.00128-100 µM) en solución reguladora de ensayo se usa como una curva estándar. Los datos en bruto se convierten a velocidad (moles por minuto) usando la curva de calibración AMC calculada a partir de los estándares AMC. Los datos se analizan en GraphPad Prism (GraphPad software Inc.) usando una regresión no lineal para determinar los valores de $IC_{50}$ de los inhibidores de LTA4H.

Debido a la configuración del ensayo, la potencia máximamente detectable de los compuestos está alrededor de 2-3 nM. Por lo tanto, los compuestos con una potencia que teóricamente puede dar como resultado valores de $IC_{50}$ inferiores a 2 nM se dan como 2 nM (= corte inferior del ensayo). Las potencias de los compuestos probados se muestran en la tabla 1 (se proporcionaron valores medios de al menos 3 mediciones).

b) Ensayo de sangre humana completa:

Los compuestos se prueban en un ensayo de sangre completa humana (hWB) para evaluar su capacidad para inhibir la biosíntesis de LTB4 en un sistema celular humano. Con este fin, se recoge sangre fresca en tubos vacutainer heparinizados mediante venopunción de voluntarios. La sangre se diluye 1:3 con medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) y se transfieren alícuotas de 200 µL a placas de cultivo celular de fondo redondo de 96 pocillos. Para las pruebas de compuestos, los compuestos se administran como soluciones madre de 10 mM en DMSO al 90% en tubos de matriz. A partir de esto, se prepara una dilución en serie de cuatro veces con una concentración inicial de 250 µM bajando a 2.45 µM. Se añaden 4 µL de dilución del compuesto o vehículo a 200 µL de sangre y se incuban durante 15 minutos a 37°C en una incubadora humidificada. A continuación, la sangre se estimula con 10 µg/mL de ionóforo de calcio A23187 (Sigma) o volumen igual de DMSO (control) y se incuba durante 15 min adicionales a 37°C en una incubadora humidificada. La incubación se termina por centrifugación a 300 g durante 10 minutos a 22°C. Se toma el sobrenadante de plasma y se transfiere a una placa de 96 pocillos para la determinación de eicosanoides mediante ELISA (diseños de ensayo) de acuerdo con el protocolo del fabricante después de la dilución 1:20 en solución reguladora de ensayo. Los datos se analizan en GraphPad Prism (GraphPad software Inc.) usando una regresión no lineal para determinar los valores de $IC_{50}$ de los inhibidores de LTA4H. Las potencias de los compuestos probados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

| Ejemplo No. | ArgAMC $IC_{50}$ (nM) | hWB $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 227 |
| 2 | 3 | 252 |
| 3 | 3 | 166 |
| 4 | 3 | 141 |
| 5 | 3 | 396 |
| 6 | 2 | 63 |
| 7 | 3 | 122 |
| 8 | 3 | 282 |
| 9 | 2 | 402 |
| 10 | 4 | 214 |
| 11 | 2 | 156 |
| 12 | 3 | 119 |
| 13 | 2 | 86 |
| 14 | 3 | 78 |
| 15 | 2 | 81 |
| 16 | 3 | 165 |
| 17 | 4 | 183 |
| 18 | 4 | 156 |
| 19 | 3 | 273 |
| 20 | 5 | 270 |
| 21 | 5 | 209 |
| 22 | 8 | 294 |
| 23 | 2 | 173 |
| 24 | 3 | 282 |

| Ejemplo No. | ArgAMC $IC_{50}$ (nM) | hWB $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|
| 25 | 3 | 382 |
| 26 | 3 | 126 |
| 27 | 10 | 218 |
| 28 | 3 | 728 |
| 29 | 2 | 167 |

c) Ensayo de PD murino:

Los compuestos inhibidores de LTA4H o el control de vehículo (30% de PEG200 (70%), 5% de glucosa) se aplica por vía oral (p.o.) en una dosis de 0.3 mg/kg en ratones C57BL/6 hembra (Charles River, Francia). Tres horas después de la aplicación del compuesto, los ratones se sangran terminalmente y la sangre se recoge en tubos heparinizados. La sangre recogida se diluye 1:3 en medio RPMI, se añade en placas de cultivo de células de fondo redondo de 96 pocillos y se incuba con 10 μg/mL de ionóforo de calcio A23187 (Sigma) o DMSO de igual volumen (control) durante 15 min a 37°C en un incubadora humidificada. La incubación se termina por centrifugación a 300 g durante 10 minutos a 22°C. Se toma el sobrenadante de plasma, se diluye 1:10 en solución reguladora de ensayo y se transfiere a una placa de 96 pocillos para la determinación de eicosanoides mediante ELISA (diseños de ensayo) según el protocolo del fabricante. Se calculó el porcentaje de inhibición de la liberación de LTB4 en comparación con el control de vehículo y se muestra para los compuestos probados en la tabla 2. (En aras de la claridad: cuanto mayor es el valor numérico en la tabla 2, más fuerte es la inhibición)

Tabla 2

| Ejemplo No. | Efecto de PD [%] inhibición de la liberación de LTB4 |
|---|---|
| 1 | -58 |
| 3 | -60 |
| 4 | -56 |
| 6 | -78 |
| 7 | -57 |
| 11 | -70 |
| 12 | -81 |
| 13 | -55 |
| 14 | -71 |
| 15 | -49 |
| 16 | -9 |
| 17 | -47 |
| 23 | -44 |
| 29 | -43 |

Utilidades

Los compuestos de la invención son especialmente inhibidores de la actividad LTA4H y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se mejoran por lo general mediante la inhibición de LTA4H. Tales enfermedades y afecciones pueden incluir trastornos inflamatorios y autoinmunes e inflamación pulmonar y del tracto respiratorio.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades o trastornos: inflamación aguda o crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis atópica, psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar mediada por complejos inmunes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y trauma posquirúrgico), úlceras gastrointestinales, dermatosis neutrofílicas (que incluyen pero no se limitan a pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, acné severo y urticaria neutrofílica), glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, enfermedades autoinmunes (que incluyen diabetes mellitus insulinodependiente, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico), vasculitis (que incluyen, pero no se limitan a, vasculitis cutánea, enfermedad de Behcets y púrpura de Schönlein de Henoch), trastornos cardiovasculares (que incluyen, pero no se limitan a hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica en las piernas, enfermedad oclusiva arterial periférica, hipertensión arterial pulmonar y síndrome de Reynaud), sepsis, dolor inflamatorio y neuropático, incluyendo dolor artrítico, enfermedad periodontal que incluye gingivitis, infecciones del oído, migraña, hiperplasia prostática benigna, síndrome de Sjogren-Larsson y cánceres ( incluyendo, pero no limitado a, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorrectal).

Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento de inflamación aguda o crónica especialmente trastornos autoinflamatorios tales como trastornos inflamatorios neutrófilos estériles, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), dermatosis neutrófilas (incluyendo pioderma gangrenoso y acné severo), vasculitis, artritis reumatoidea, gota y enfermedades cardiovasculares.

Combinaciones

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, mediante la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único ingrediente activo o junto con, por ejemplo, como un adyuvante a, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo agudo o crónico de alo o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente antiproliferativo de células malignas.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un inhibidor de COX, un antagonista del receptor cisteinil-leucotrieno (que incluye Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast), un inhibidor de leucotrieno C4 sintasa (LTC4S), una estatina, sulfasalazina, Mesalamina, un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azathioprine; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o sal; micofenolato mofetilo; inhibidor de IL-1 beta.

Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan en este documento pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica" como se usa en este documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, ambos se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en el que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por LTA4H. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo en forma de un kit.

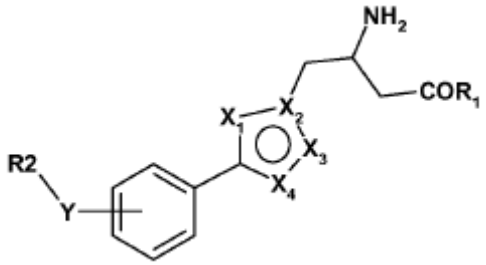
En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de dicho kit es un blíster, como se usa por lo general para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

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

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;




(I)

en el que,

R1 es OH o $NH_2$;

Y es O, S o $CH_2$;

X1, X2, X3 y X4 son N; o

X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH;

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; cicloalquilo $C_3$-$C_6$; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es O; X1, X2, X3 y X4 se seleccionan de N, NH, C, CH y O con la condición de que al menos dos de X1, X2, X3 o X4 sean N o NH; y R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, ciano, alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

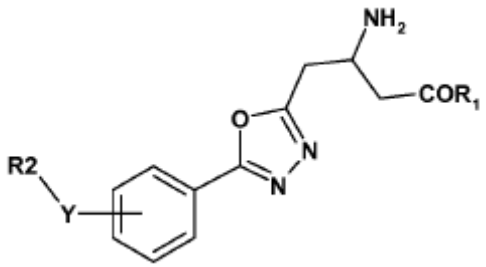
3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y está unido en la posición para de la unidad estructural fenilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y está unido en la posición meta de la unidad estructural fenilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que R1 es OH o $NH_2$; Y es $CH_2$; X1, X2, X3 y X4 son N; y

R2 es alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con fenilo; o cicloalquilo $C_3$-$C_6$.

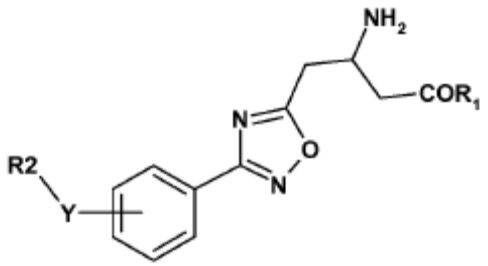
6. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




(II)

en el que las variables R1, R2 e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1.

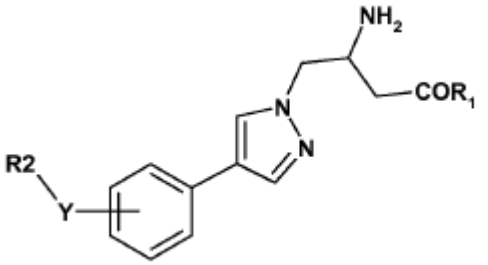
7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




(III)

en el que las variables R1, R2 e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1.

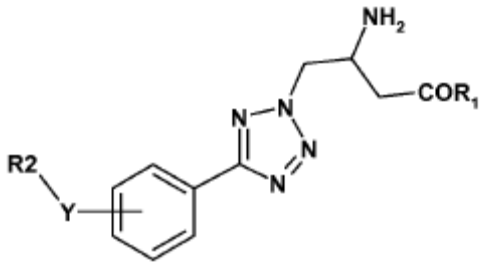
8. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




(IV)

en el que las variables R1, R2 e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;




(V)

en el que las variables R1, R2 e Y tienen el significado como se define en la reivindicación 1; o

en el que R1 es OH; Y es O; y

R2 es fenilo que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$; o

R2 es un heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o halógeno.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R1 es OH; Y es O; y R2 es un anillo de piridilo que está opcionalmente sustituido con ciano o halógeno.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-(oxazol-2-il)-fenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)-butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(4-clorofenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(p-toliloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(3-fenoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-fenetoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-fenetoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(benciloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(benciloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-butoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(pentiloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(benzo[d]tiazol-2-iloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(3-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-(p-toliloxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico;

ácido (R)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico;

(*R*)-3-amino-4-(3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida;

ácido (S)-3-amino-4-(4-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)butanoico; y

ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico.

12. Un compuesto de la reivindicación 11 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el ácido (S)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico.

13. Un compuesto de la reivindicación 11 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-fenetoxifenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico.

14. Un compuesto de la reivindicación 11 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es el ácido (R)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)-fenil)-2H-tetrazol-2-il)butanoico.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

16. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mejorados por la inhibición de LTA4H, en el que las enfermedades y trastornos se seleccionan de inflamación aguda o crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis atópica, psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar mediada por complejos inmunes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, úlceras gastrointestinales, dermatosis neutrofílica, glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, enfermedades autoinmunes, vasculitis, trastornos cardiovasculares, sepsis, dolor inflamatorio y neuropático que incluyen dolor artrítico, enfermedad periodontal, infecciones del oído, migraña, hiperplasia prostática benigna, síndrome de Sjogren-Larsson y cánceres.

19. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en el que el tratamiento de enfermedades y trastornos es el tratamiento de enfermedades cardiovasculares seleccionadas entre aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

20. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en el que el tratamiento de enfermedades y trastornos es el tratamiento de dermatosis neutrófilas seleccionadas de pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, acné severo y urticaria neutrofílica.

21. Un compuesto para uso según la reivindicación 18, en el que el tratamiento de enfermedades y trastornos es el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino seleccionadas entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.