

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 932**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)
C07F 9/653	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)
C07D 249/12	(2006.01)
C07D 257/04	(2006.01)
C07D 249/04	(2006.01)
C07D 231/14	(2006.01)
C07D 261/18	(2006.01)
C07D 277/56	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2013 PCT/US2013/044485**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184898**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013 E 13733129 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2858650**

54 Título: **Inhibidores de neprilisina**

30 Prioridad:

08.06.2012 US 201261657220 P
07.03.2013 US 201361774148 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HUGHES, ADAM y
FLEURY, MELISSA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 710 932 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de neprilisina

5 Antecedentes de la invención

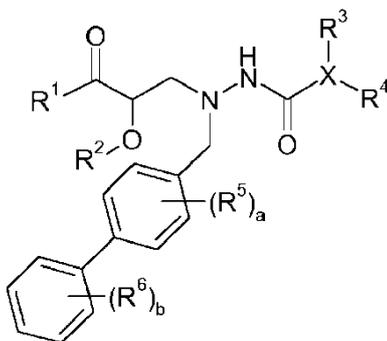
Campo de la invención

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

15 Estado de la técnica

El documento WO 2010/136474 A2 describe compuestos que tienen actividad de inhibición de la neprilisina.

20 La Publicación de Patente Estadounidense No. 2012/0157386, asignada en común el 14 de diciembre de 2011 a Smith et al., describe compuestos novedosos que tienen actividad como inhibidores de la neprilisina. En particular, se describen los compuestos del género:

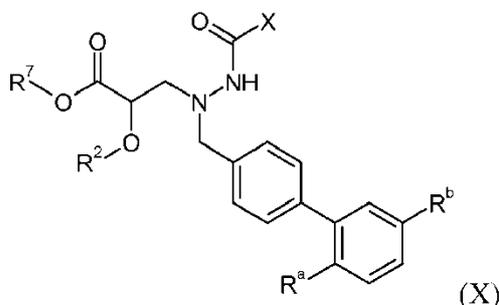


25 Dependiendo de las variables, los compuestos dentro de este género pueden referirse como la forma activa o como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para generar la forma activa del compuesto.

30 Sin embargo, a pesar de estos compuestos, sigue existiendo la necesidad de compuestos y profármacos dentro de este género que tengan diferentes propiedades metabólicas y de escisión. Por ejemplo, sigue existiendo la necesidad de compuestos activos y/o compuestos profármacos que tengan una absorción oral mejorada y de compuestos profármacos que experimenten una escisión rápida para formar el compuesto activo. Esta invención está dirigida a esa necesidad.

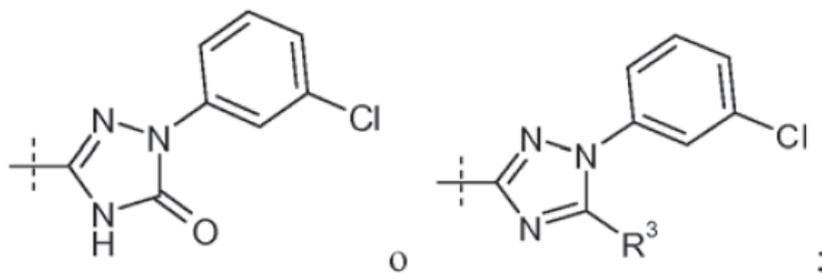
35 Resumen de la invención

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

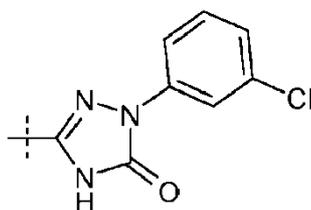


40 en donde:

(i) R^a es F; R^b es Cl; X es

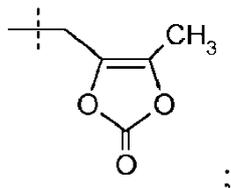


y cuando X es:



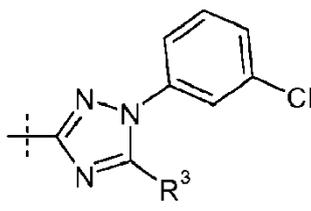
5
 R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -
 C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-
 alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -
 CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

10



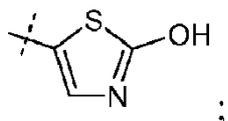
o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷
 es H; y
 cuando X es:

15



20
 R² es H, R³ es -OH y R⁷ se selecciona entre -CH₂OC(O)CH₃ y -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]NH₂; o R² es H, R³ se
 selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃ y -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es H; o

(ii) R^a es F; R^b es Cl; X es

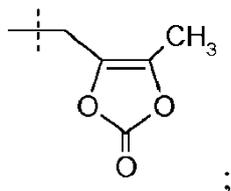


25

y

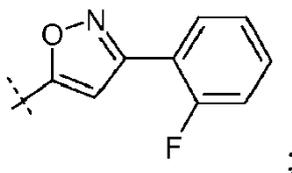
R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -
 CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -

CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)-CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

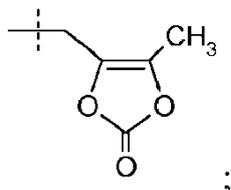


5 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o

(iii) R^a es F; R^b es Cl; X es

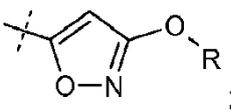


15 y R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y



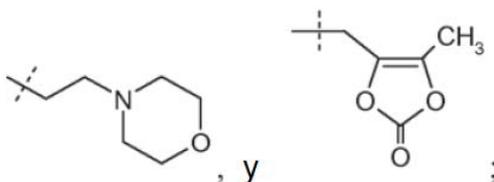
20 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o

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



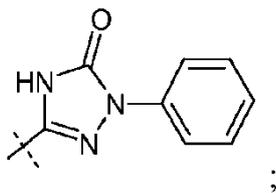
R es H o -CH₃; y

30 R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)-COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^dNH-C(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo,



35 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o R² es -C(O)CH₂NH₂ y R⁷ es -CH₂CH₃; o

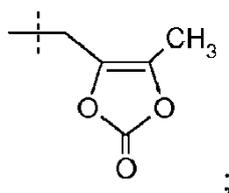
(v) R^a es F; R^b es Cl; X es



5 y

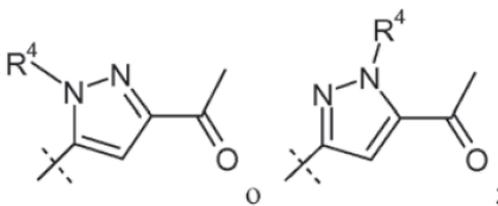
R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cO-C(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

10



15 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o

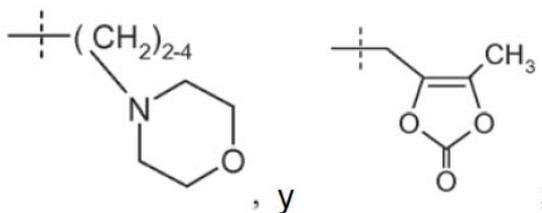
(vi) R^a es F; R^b es Cl; X es



20

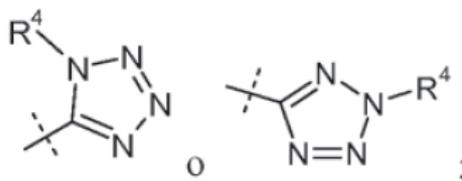
y

25 R² y R⁴ son H, y R⁷ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo,



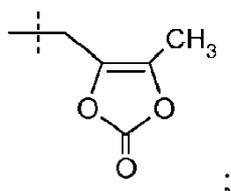
30 o R² es H, R⁴ se selecciona de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ es H; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R⁴ es H, y R⁷ es H; o R² es H, R⁴ es -CH₂OP(O)(OR^e)₂ o -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂; o R² es -C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, R⁴ es H, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂; o

35 (vii) R^a es F; R^b es Cl; X es



y

- 5 R² y R⁴ son H, y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)-COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

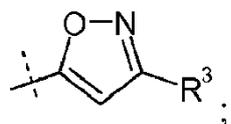


10

o R² es H, R⁴ se selecciona de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y

- 15 R⁷ se selecciona de H y -CH₂CH₃; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁴ y R⁷ son H; o

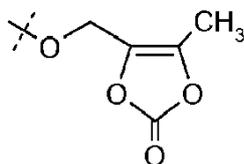
(viii) R^a es H; R^b es Cl; X es



20

y

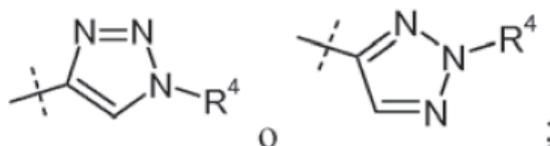
- 25 R² es H, R³ es -OH y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R³ es -OH, y R⁷ es H; o R² es H, R³ se selecciona de -OCHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y



30

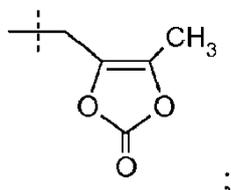
y R⁷ es H; o

- 35 (ix) R^a es Cl; R^b es Cl; X es

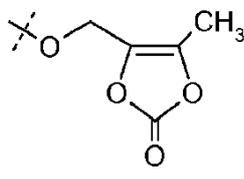


y

5 R² es H, R⁴ es -OH y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)- alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O- ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y



10 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R⁴ es -OH, y R⁷ es H; o R² es H, R⁴ se selecciona de -OCHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y



15 y R⁷ es H;

donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

35 Otro aspecto más de la invención se refiere a procedimientos y productos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a productos preparados por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, así como a nuevos productos intermedios utilizados en dicho proceso.

40 Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento útil para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal. La invención también encuentra utilidad en el uso de un compuesto de la invención para inhibir una enzima NEP en un mamífero, y en el uso de un compuesto de la invención como herramienta de investigación.

45 Descripción detallada de la invención

50 Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Además, como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las formas plurales correspondientes, a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" tienen la intención de ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como el peso molecular, las condiciones de reacción, etc., que se usan en este documento deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, los números que se exponen en el presente

documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener por la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debe interpretarse al menos a la luz de los dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa de la misma manera en que el término "que comprende" se usa comúnmente. Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que todas las formas de estereoisómeros y tautómeros están englobadas, a menos que se indique lo contrario.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otra manera inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse a una composición y administrarse a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de manera inaceptable con otros componentes de la composición. Dichos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la U.S. Food and Drug Administration.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad de mamíferos aceptable para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se entiende que no se requiere que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto una unidad estructural básica, como una amina, piridina o imidazol, como una unidad estructural ácida, como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" como se utiliza aquí. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio y zinc, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluidas aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ácidos ascórbico, dicarboxílico (por ejemplo, ácido fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos ascórbicos, dicarboxílicos (por ejemplo, ácido fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucorónico, mandélico, múico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, canfosulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluensulfónicos), ácido xinafoico y similares.

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

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesita, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la hipertensión es una cantidad de compuesto necesario para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión, o para tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una realización, una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad de fármaco necesaria para reducir la presión sanguínea o la cantidad de fármaco necesaria para mantener

la presión sanguínea normal. Por otro lado, el término "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende una enzima NEP, una "cantidad efectiva" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la enzima.

5 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento significa tratar o tratamiento de una enfermedad o afección médica (como la hipertensión) en un paciente, como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o condición médica, es decir, prevenir la recurrencia de la enfermedad o condición médica o el tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o condición médica; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, retardar o detener el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratar la hipertensión" incluiría prevenir la hipertensión, mejorar la hipertensión, suprimir la hipertensión y aliviar los síntomas de la hipertensión (por ejemplo, reducir la presión arterial). El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, como los humanos, que necesitan tratamiento o prevención de enfermedades o que se están tratando actualmente para la prevención de enfermedades o el tratamiento de una enfermedad o condición médica específica, así como a los sujetos de prueba en el cual el compuesto cristalino está siendo evaluado o usado en un ensayo, por ejemplo, un modelo animal.

20 Se pretende que todos los demás términos usados en el presente documento tengan su significado habitual tal como los entienden los expertos en la materia a la que pertenecen.

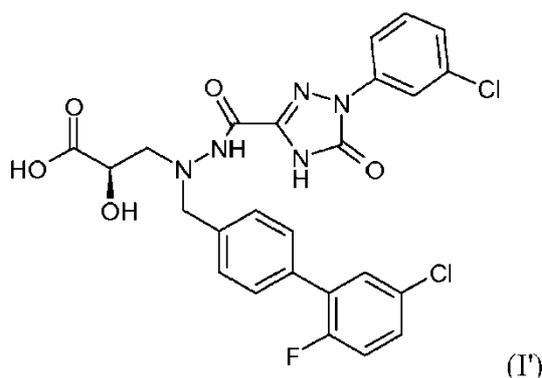
25 El compuesto de la invención contiene uno o más centros quirales y, por lo tanto, estos compuestos pueden prepararse y usarse en diversas formas estereoisoméricas. En algunas realizaciones, para optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar la hipertensión, puede ser deseable que los átomos de carbono tengan un particular configuración (R,R), (S,S), (S,R) o (R,S) o está enriquecida en una forma estereoisomérica que tiene dicha configuración. En otras realizaciones, los compuestos de la invención están presentes como mezclas racémicas. En consecuencia, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros, y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando se describe una estructura química en el presente documento sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los estereoisómeros posibles están incluidos en dicha estructura. De manera similar, cuando un estereoisómero particular se muestre o se nombre aquí, los expertos en la técnica entenderán que en las composiciones de la invención pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, a menos que se indique lo contrario, siempre que la utilidad de la composición en su totalidad no se elimina por la presencia de otros isómeros. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante numerosos métodos que son bien conocidos en la técnica, incluida la cromatografía quiral utilizando una fase estacionaria quiral o un soporte adecuados, o convirtiéndolos químicamente en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, luego regenerando el estereoisómero original.

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

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

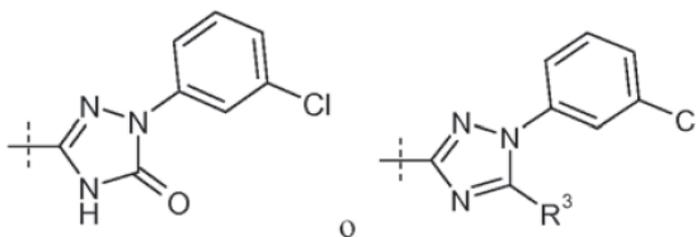
55 La nomenclatura utilizada en este documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos en este documento. Esta nomenclatura se ha derivado utilizando el software AutoNom disponible comercialmente (MDL, San Leandro, California).

60 La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 describió específicamente ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico, que está representado por la fórmula I':

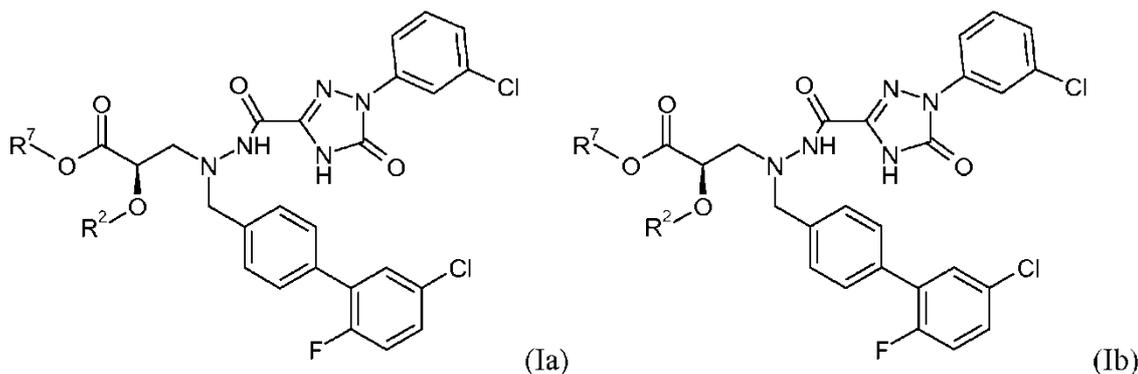


5 En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula I'. Este compuesto también puede existir en su forma de tautómero, ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenil)-5-hidroxi-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxi-3-propiónico.

10 Un aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula I'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl y X es:

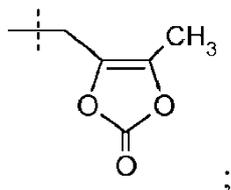


En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula Ia o Ib:



15 Para los compuestos de fórmula Ia, R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cCOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

20

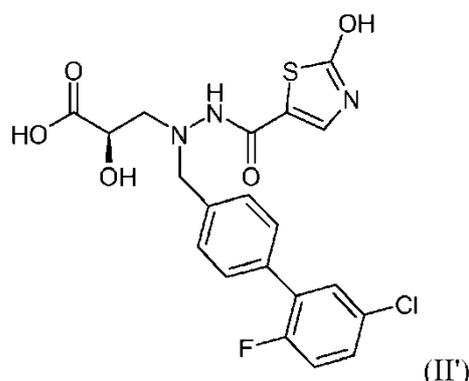


25 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂,

fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para los compuestos de fórmula Ib, R² es H, R³ es -OH, y R⁷ se selecciona de -CH₂OC(O)CH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂; o R² es H, R³ se selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃ y -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

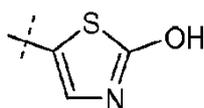
En una realización particular de los compuestos de Fórmula Ia, R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃ y -CH₂CH(CH₃)₂. En una realización particular de los compuestos de Fórmula Ib, R² es H, R³ es -OH, y R⁷ se selecciona de -CH₂OC(O)CH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂; o R² es H, R³ se selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃ y -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es H.

El compuesto ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxitiazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi propiónico también se describe específicamente en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representado por la fórmula II':

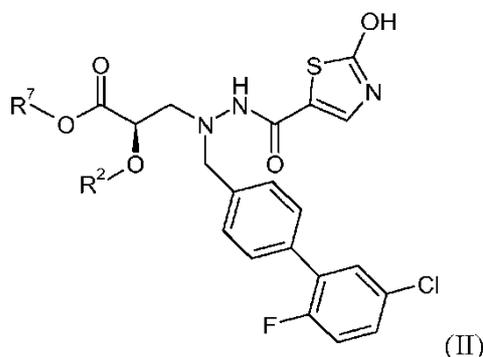


En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza in vivo para formar el compuesto de fórmula II'. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 también describió el profármaco de éster isobutílico del compuesto de fórmula II'.

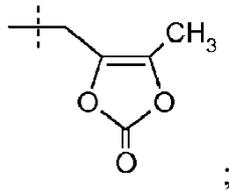
Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula II'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl y X es:



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



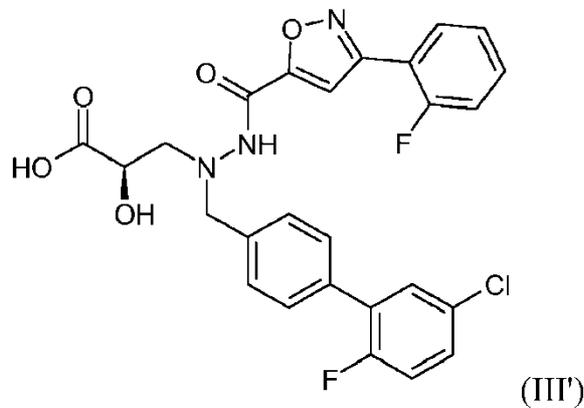
donde R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y



5 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

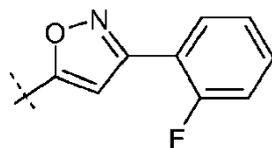
En una realización particular de los compuestos de Fórmula II, R² es H y R⁷ es -CH₂CH₃.

10 El compuesto ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi propiónico también se describe específicamente en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representado por la fórmula III':

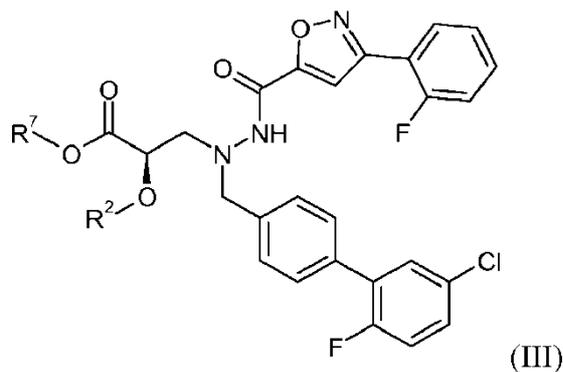


15 En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza in vivo para formar el compuesto de fórmula III'. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 también describe los profármacos de éster etílico y éster mofetílico del compuesto de fórmula III'.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula III'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl y X es:

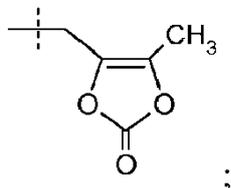


25 En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula III:



donde R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

5

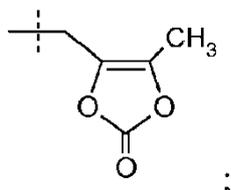


o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En una realización particular de los compuestos de Fórmula III, R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₂CF₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y

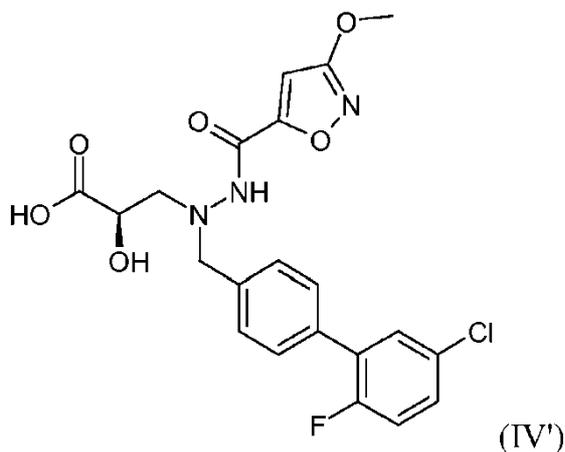
15



o R² es -P(O)(OH)₂ y R⁷ es H.

20

El compuesto ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico también se describe específicamente en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representada por la fórmula IV':

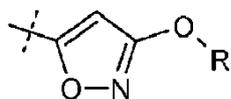


25

En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula IV'. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 también describió los profármacos de éster etílico, éster isopropílico y éster isobutílico del compuesto de fórmula IV'.

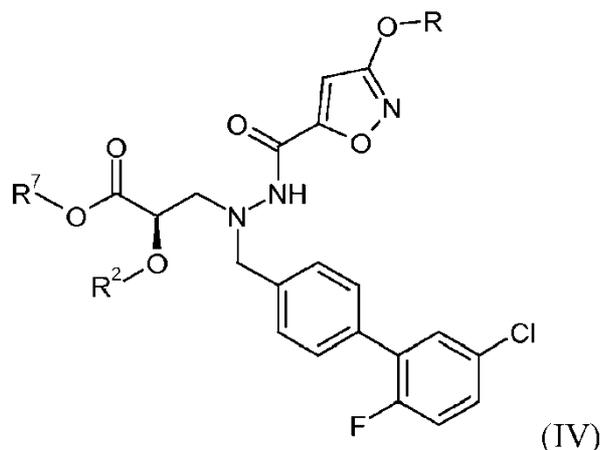
30

Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula IV'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl y X es:

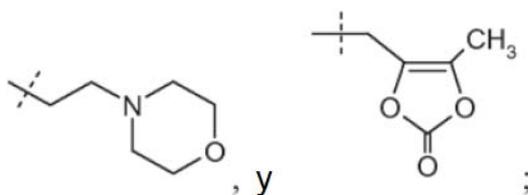


35

donde R es H o -CH₃. En una realización, estos compuestos están representados por IV:

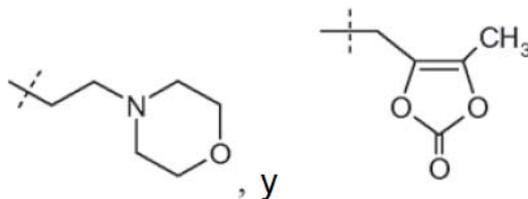


5 donde R^2 es H y R^7 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -alquilo C_{2-4} , $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, $-\text{alquileo } \text{C}_{2-4}$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 , $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , bencilo,



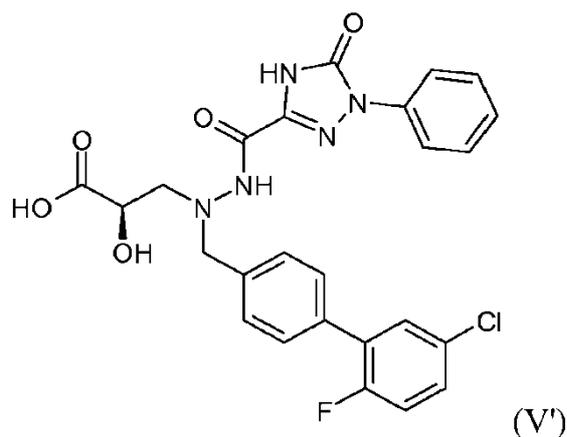
10 o R^2 se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , y $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$, y R^7 es H; o R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ y R^7 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C_{1-3} ; cada R^d es independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C_{1-6} o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización particular de los compuestos de Fórmula IV, R es $-\text{CH}_3$, R^2 es H, y R^7 se selecciona de $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$,



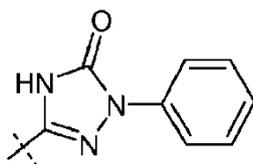
20 En otra realización particular de los compuestos de Fórmula IV, R es $-\text{CH}_3$; R^2 se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$; y R^7 es H. En otra realización particular más de los compuestos de Fórmula IV, R es $-\text{CH}_3$, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, y R^7 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

25 El compuesto ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico se describe específicamente en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representado por la fórmula V':

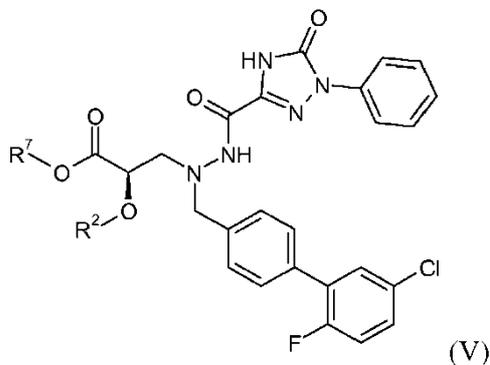


En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula V'.

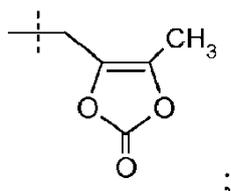
5 Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula V'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl y X es:



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



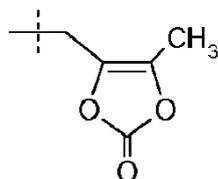
15 donde R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cO-C(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilen C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y



20 o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

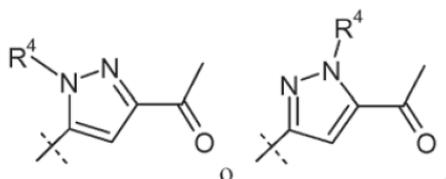
25

En una realización particular de los compuestos de Fórmula V, R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)-(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y



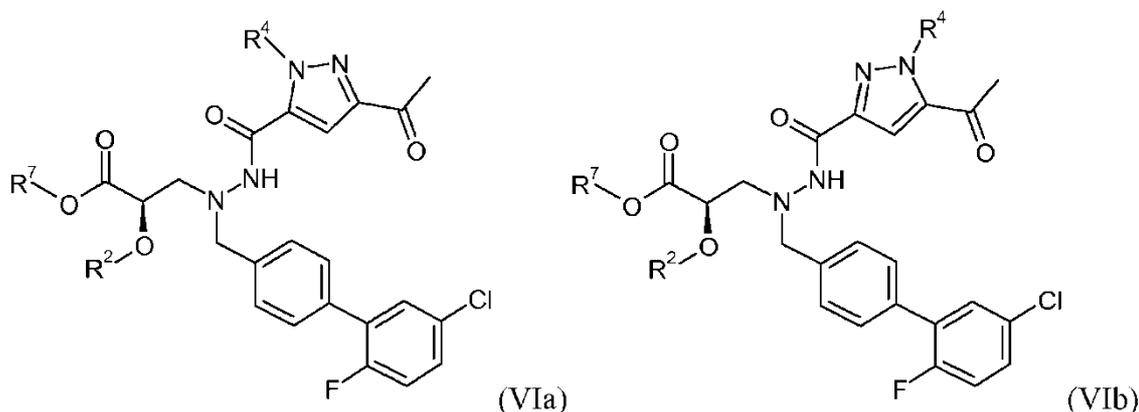
5

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl, y X es:

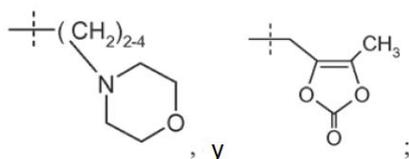


10

En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula VIa o VIb:



15 donde R² y R⁴ son H, y R⁷ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)-CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)-CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo,



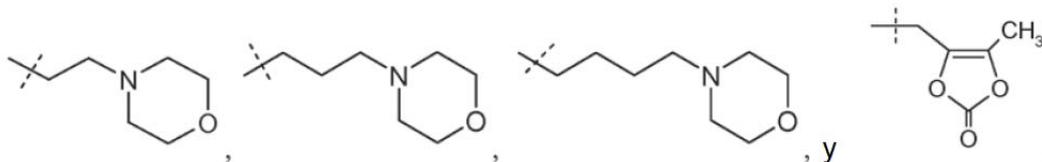
20

o R² es H, R⁴ se selecciona de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es H; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R⁴ es H, y R⁷ es H; o R² es H, R⁴ es -CH₂OP(O)(OR^e)₂ o -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂; o R² es -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ es H, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂;

25

donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización particular de los compuestos de Fórmula VIa y VIb, R² es H, R⁴ es H, y R⁷ se selecciona de H, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₂O-CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -(CH₂)₃-N(CH₃)₂, -(CH₂)₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂,

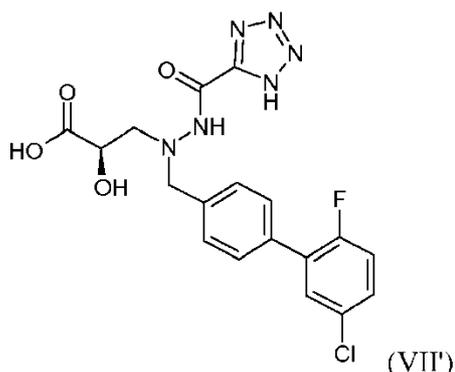


5 En aun otra realización de los compuestos de Fórmula VIa y VIb, R² es H, R⁴ se selecciona de CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ es H. En otra realización particular más de los compuestos de Fórmula VIa y VIb, R² se selecciona de -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, y -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ es H, y R⁷ es H.

10 En aun otra realización de los compuestos de Fórmula VIa y VIb, R² es H, R⁴ es -CH₂-OP(O)(OH)₂ o -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂.

10 En aun otra realización de los compuestos de Fórmula VIa y VIb, R² es -C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, R⁴ es H, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂.

15 El compuesto ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico se describe específicamente en Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representada por la fórmula VII':

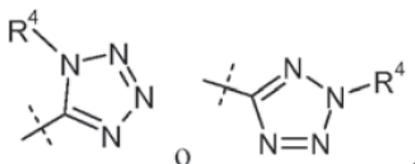


20 En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se *metaboliza in vivo* para formar el compuesto de fórmula VII'. Compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico.

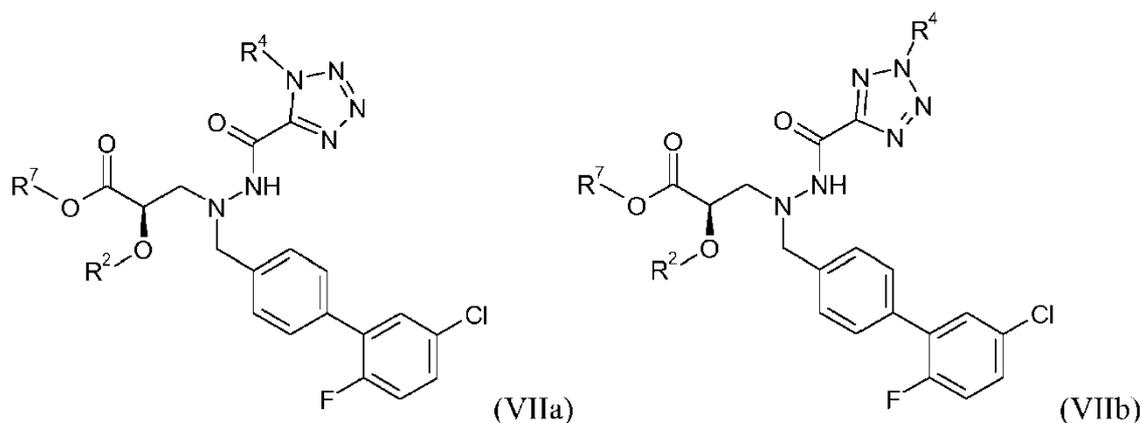
25 La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 también describió los profármacos de éster etílico, éster isopropílico y éster isobutílico del compuesto de fórmula VII'.

Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula VII'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es F, R^b es Cl y X es:

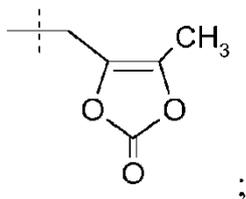
30



En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula VIIa o VIIb:

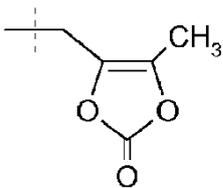


5 donde R^2 y R^4 son H, y R^7 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$,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



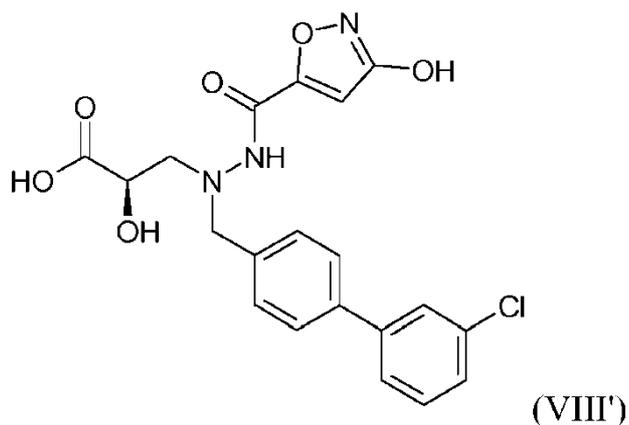
10 o R^2 es H, R^4 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{-NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y R^7 se selecciona de H y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; o R^2 se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d\text{-NHC}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , y $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$, y R^4 y R^7 son H; donde cada R^c es independientemente H o -alquilo C_{1-3} ; cada R^d es independientemente H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización particular de los compuestos de Fórmula VIIa y VIIb, R^2 y R^4 son H, y R^7 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{-NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, y



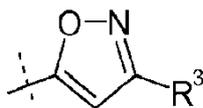
20 En esta realización, R^7 puede ser, por ejemplo, como se define en la Reivindicación 8. En otra realización de los compuestos de Fórmula VIIa y VIIb, R^2 es H, R^4 es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ y R^7 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En aun otra realización de los compuestos de Fórmula VIIa y VIIb, o R^2 se selecciona de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{-NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, y R^4 y R^7 son H. En esta realización, R^2 puede ser, por ejemplo, como se define en la Reivindicación 8.

30 El compuesto ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico se describe específicamente en Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representada por la fórmula VIII'

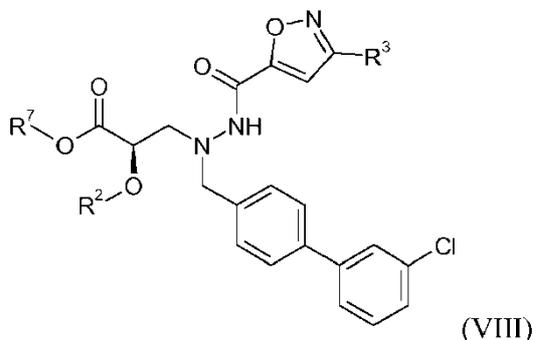


En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza *in vivo* para formar el compuesto de fórmula VIII'. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 también reveló el éster etílico, el éster isopropílico, el éster butílico, el éster isobutílico, el éster hexílico, el éster heptílico, el éster bencílico, el éster medoximílico, el éster 2-fluoro-1-fluorometil-etílico y profármacos de éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico del compuesto de fórmula VIII'.

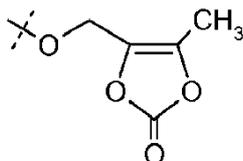
Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula VIII'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es H, R^b es Cl y X es:



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



donde R² es H, R³ es -OH y R⁷ se selecciona entre -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)-ciclohexilo, -alquileno C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R³ es -OH, y R⁷ es H; o R² es H, R³ se selecciona de -OCHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y

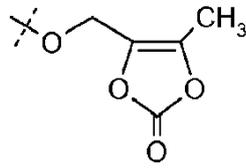


y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular de los compuestos de Fórmula VIII, R² es H, R³ es -OH, y R⁷ se selecciona de CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃. En otra realización

particular de los compuestos de Fórmula VIII, R² se selecciona de C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NHC(O)OCH₃, R³ es -OH, y R⁷ es H. En aun otra realización particular de los compuestos de Fórmula VIII, R² es H, R³ se selecciona de: -OCH₂OC(O)CH₃, -OCH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -OCH₂OC(O)OCH₂CH₃, -OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NHC(O)OCH₃, y

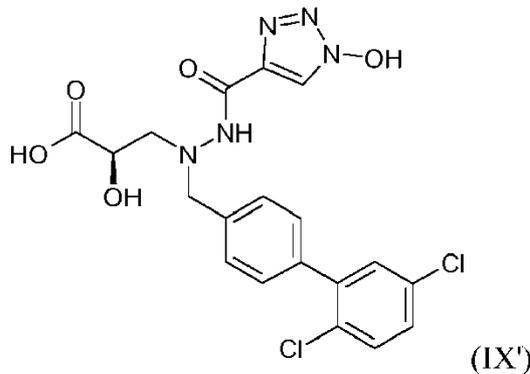
5



y R⁷ es H.

10

El compuesto ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico se describe específicamente en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386, y está representado por la fórmula IX':

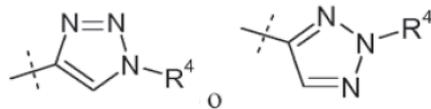


15

En una realización, este compuesto se denomina forma activa y se administra como un profármaco, que se metaboliza in vivo para formar el compuesto de fórmula IX'. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2012/0157386 también describe los profármacos de isopropil éster, isobutil éster y heptil éster del compuesto de fórmula IX'.

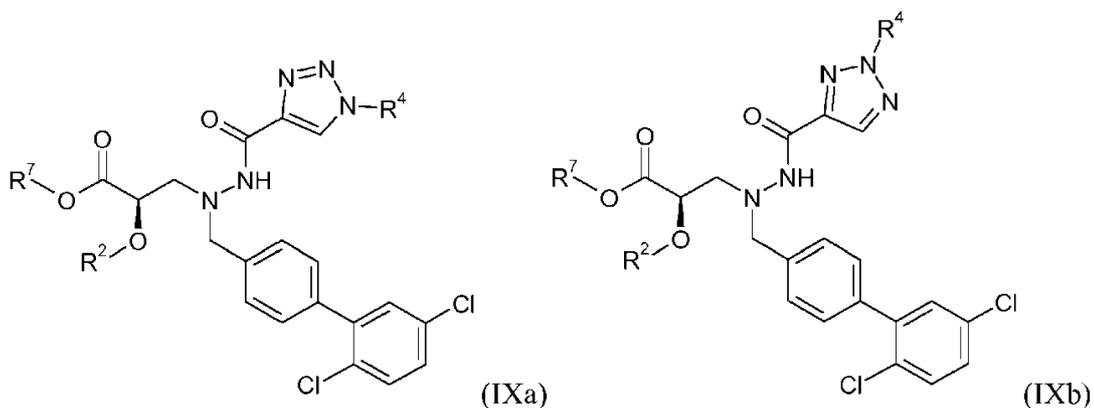
20

Otro aspecto de la invención se refiere a otros profármacos del compuesto de fórmula IX'. Estos profármacos están representados por la fórmula X, donde R^a es Cl, R^b es Cl y X es:



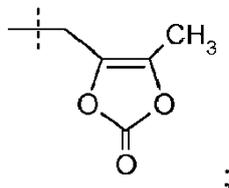
25

En una realización, estos compuestos están representados por la fórmula IXa o IXb:



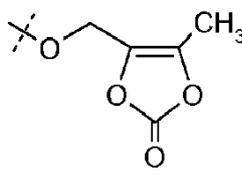
donde R² es H, R⁴ es -OH y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂-OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOCC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y

5



o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R⁴ es -OH, y R⁷ es H; o R² es H, R⁴ se selecciona de -OCHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y

10

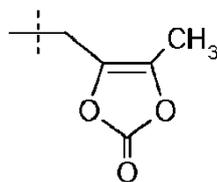


y R⁷ es H; donde cada R^c es independientemente H o alquilo C₁₋₃; cada R^d es independientemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

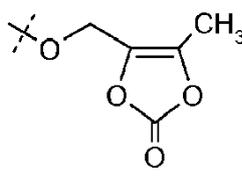
En una realización particular de los compuestos de Fórmula IXa y IXb, R² es H, R⁴ es -OH y R⁷ se selecciona de -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)-OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]NHC(O)OCH₃, y

20



En aun otra realización de los compuestos de Fórmula IXa y IXb, R² es H, R⁴ se selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃, -OCH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y

25



y R⁷ es H.

30

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos expuestos en los Ejemplos, o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida que son conocidos por los expertos en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención pueden prepararse de manera similar utilizando los mismos métodos o métodos similares o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la materia. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y no se tomó ninguna medida de temperatura real. Se entiende que la temperatura ambiente puede tomarse como una temperatura dentro del rango comúnmente asociado con la temperatura ambiente en un entorno de laboratorio, y típicamente estará en el rango de

35

40

aproximadamente 18°C a aproximadamente 30°C. En otros casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la temperatura realmente se midió y registró. Si bien las condiciones de reacción óptimas típicamente variarán dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos particulares, los disolventes y las cantidades utilizadas, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales es bien conocida en la técnica. Si se desea, se pueden usar grupos protectores diferentes a los ilustrados en los procedimientos descritos aquí. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, New York, 2006, y las referencias citadas en el mismo.

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

Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándar para eliminar los grupos protectores, y pueden variar según el grupo que se utilice. Por ejemplo, el hidróxido de sodio o litio se usa comúnmente cuando el grupo protector de carboxi es metilo, un ácido como TFA o HCl (por ejemplo, HCl 4.0 M en 1,4-dioxano) se usa comúnmente cuando el grupo protector de carboxi es etilo o t-butilo, y se puede usar H₂/Pd/C cuando el grupo protector del carboxi es bencilo. Un grupo protector de amino BOC puede eliminarse utilizando un reactivo ácido como el TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo protector de amino Cbz puede eliminarse empleando condiciones de hidrogenación catalítica como H₂ (1 atm) y 10% de Pd/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C").

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

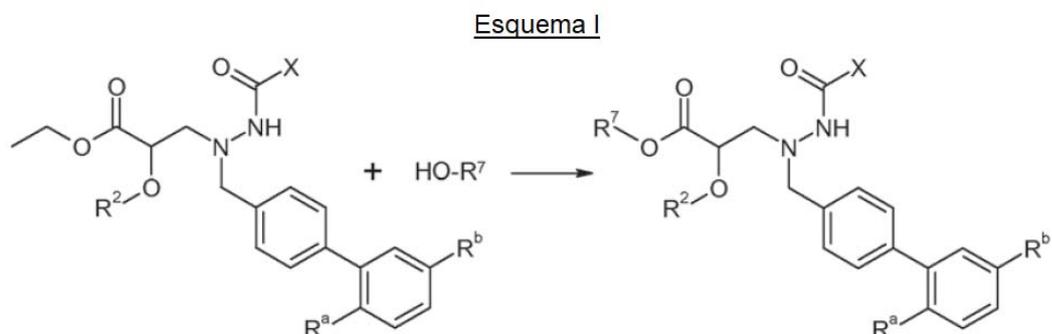
Las bases adecuadas para uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, trietilamina (Et₃N), piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio e hidruros metálicos.

Diluyentes o disolventes inertes adecuados para uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua, dietil éter, acetona y similares.

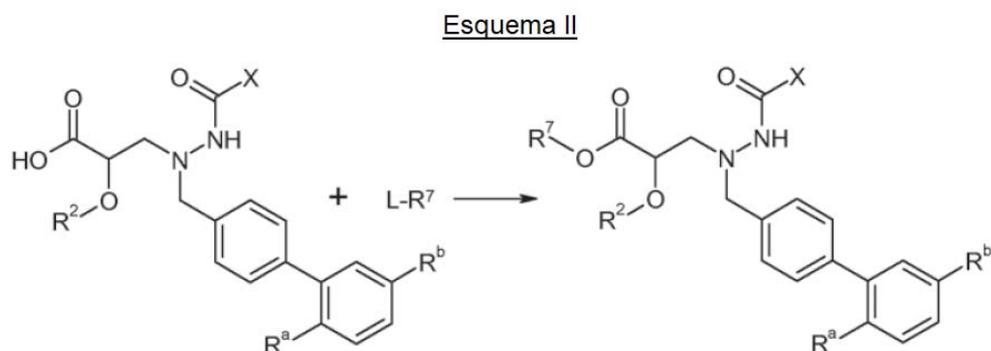
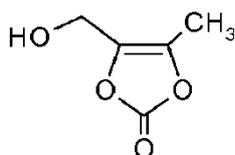
Reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxipirrolidinofosfonio, (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato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

Normalmente, todas las reacciones se llevan a cabo a una temperatura dentro del rango de aproximadamente -78°C a 100°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las reacciones pueden controlarse mediante el uso de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o LCMS hasta su finalización. Las reacciones pueden completarse en minutos, o pueden tomar horas, generalmente de 1 a 2 horas y hasta 48 horas. Una vez completado, la mezcla resultante o el producto de reacción se pueden tratar adicionalmente para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o reparto (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre 5% de THF en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl₃, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ o NaOH 1M); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, o en vacío); filtración; cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc y hexanos); estando concentrado (por ejemplo, en vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice, cromatografía instantánea, HPLC preparativa, HPLC en fase reversa o cristalización).

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



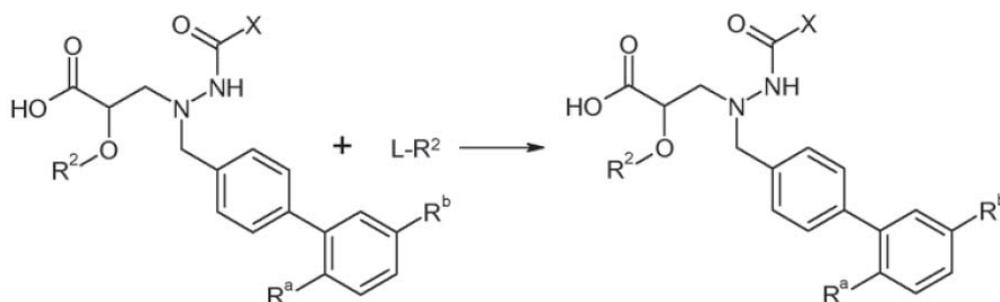
5 El esquema I es una reacción de transesterificación. En general, esta reacción implica hacer reaccionar el éster con calor, el alcohol deseado (HO-R⁷) y un catalizador ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico. Los alcoholes HO-R⁷ están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante técnicas que se conocen en el arte o se describen en el presente documento. Compuestos HO-R⁷ de ejemplo incluyen HO-CH₂CF₃, HO-(CH₂)₂CF₃, HO-CH₂CF₂CH₃,
10 HO-CH₂CF₂CF₃, HO-C(CH₃)(CF₃)₂, HO-CH(CH₂CH₃)CF₃, HO-CH(CH₃)CF₂CF₃, alcohol bencílico, y



15 El esquema II es una reacción de sustitución nucleófila, donde L es un grupo saliente adecuado. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un diluyente o disolvente inerte adecuado, tal como acetona. Los compuestos L-R⁷ están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante técnicas que se conocen en el arte o se describen en el presente documento. Compuestos de ejemplo de L-R⁷ incluyen
20 Br-(CH₂)₂OH, Br-(CH₂)₃OH, Br-(CH₂)₂OCH₃, Br-CH₂OC(O)CH₃, Cl-CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, Cl-CH₂OC(O)OCH₂CH₃, Cl-CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, Cl-CH₂OC(O)O-ciclohexilo, éster clorometílico del ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butírico, y éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

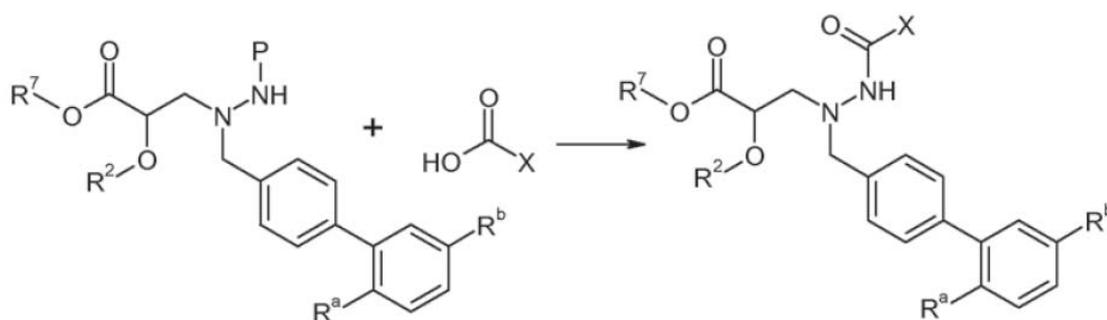
25 Alternativamente, en el Esquema II, se ha usado un alcohol en lugar de L-R⁷, por ejemplo, alquileo HO-C₂₋₄-N(CH₃)₂ en una reacción de acoplamiento usando HOBT y EDC.

Esquema III



5 El Esquema III es una reacción de sustitución nucleófila, donde L es un grupo saliente adecuado. Generalmente, esta reacción se realiza en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina en un diluyente o disolvente inerte adecuado tal como diclorometano. El compuesto L-R² está disponible comercialmente o puede prepararse mediante técnicas que se conocen en el arte o se describen en el presente documento. Ejemplos de compuestos de L-R² incluyen Cl-C(O)-CH₃, Cl-C(O)-CH(CH₃)₂, y Cl-C(O)-CH₂CH(CH₃)₂.

Esquema IV



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

15 Detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos se describen en los ejemplos que se exponen a continuación.

Utilidad

25 Los compuestos de fórmula I'-V' y VII'-IX' tienen actividad como inhibidores de neprilisina, y se espera que tengan utilidad terapéutica como inhibidores de neprilisina. Se espera que los profármacos de estos compuestos, una vez metabolizados *in vivo*, tengan la misma utilidad. De este modo, cuando se discute la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que estos profármacos tienen la actividad esperada una vez que se metabolizan.

30 Los ensayos de ejemplo incluyen a modo de ilustración y no de limitación, los ensayos que miden la inhibición de la NEP. Los ensayos secundarios útiles incluyen ensayos para medir la inhibición de la ACE y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (por ejemplo, como se describe en Sulpizio et al. (2005) JPET 315: 1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibitorias *in vivo* de la ACE y la NEP en ratas anestesiadas se describe en Seymour et al. (1985) Hypertension 7(Suppl I): I-35-1-42 y Wigle et al. (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70: 1525-1528), donde la inhibición de la ACE se mide como el porcentaje de inhibición de la respuesta supresora de la

angiotensina I y la inhibición de la NEP se mide como la salida aumentada de guanosina cíclica urinaria 3',5'-monofosfato (cGMP).

También hay muchos ensayos in vivo que pueden usarse. El modelo consciente de rata espontáneamente hipertensa (SHR) es un modelo de hipertensión dependiente de renina. Véase, por ejemplo, Intengan et al. (1999) *Circulation* 100 (22): 2267-2275 y Badyal et al. (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35: 349-362. El modelo de rata de acetato de sal de desoxicorticosterona consciente (DOCA-sal) es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que es útil para medir la actividad de NEP. Véase, por ejemplo, Trapani et al. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14: 419-424, Intengan et al. (1999) *Hypertension* 34(4): 907-913, y Badyal et al. (2003) supra). El modelo de sal de DOCA es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para reducir la presión arterial, así como para medir la capacidad de un compuesto de prueba para prevenir o retrasar un aumento de la presión arterial. El modelo de rata hipertensiva con sensibilidad a la sal (DSS) de Dahl es un modelo de hipertensión que es sensible a la sal dietética (NaCl) y se describe, por ejemplo, en Rapp (1982) *Hypertension* 4: 753-763. El modelo monocrotalino en ratas de la hipertensión arterial pulmonar descrito, por ejemplo, en Kato et al. (2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1): 18-23, es un predictor confiable de eficacia clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los modelos animales de insuficiencia cardíaca incluyen el modelo de rata DSS para la insuficiencia cardíaca y el modelo de fístula aórto-cava (derivación AV), el último de los cuales se describe, por ejemplo, en Norling et al. (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7: 1038-1044. Se pueden utilizar otros modelos animales, como las pruebas de placa caliente, deslizamiento de la cola y formalina, para medir las propiedades analgésicas de un compuesto, así como el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal (SNL). Véase, por ejemplo, Malmberg et al. (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15. Se pueden demostrar otras propiedades y utilidades de los compuestos usando diversos ensayos in vitro e in vivo bien conocidos por los expertos en la técnica.

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

Enfermedades cardiovasculares

Al potenciar los efectos de péptidos vasoactivos como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad en el tratamiento y/o prevención de afecciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques et al. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45: 87-146 y Dempsey et al. (2009) *Amer. J. of Pathology* 174(3): 782-796. Las enfermedades cardiovasculares de particular interés incluyen la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. La hipertensión incluye, a modo de ilustración y no como limitación: la hipertensión primaria, que también se conoce como hipertensión esencial o hipertensión idiopática; hipertensión secundaria; hipertensión con enfermedad renal acompañante; hipertensión grave con o sin enfermedad renal acompañante; hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión arterial pulmonar; y la hipertensión resistente. La insuficiencia cardíaca incluye, a modo de ilustración y no como limitación: insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca aguda; insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (también denominada insuficiencia cardíaca sistólica) o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (también conocida como insuficiencia cardíaca diastólica); y la insuficiencia cardíaca descompensada aguda y crónica, con o sin enfermedad renal acompañante. Por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un método para tratar la hipertensión, particularmente hipertensión primaria o hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Para el tratamiento de la hipertensión primaria, la cantidad terapéuticamente efectiva es típicamente la cantidad que es suficiente para disminuir la presión arterial del paciente. Esto incluiría hipertensión leve a moderada e hipertensión severa. Cuando se usa para tratar la hipertensión, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos como los antagonistas de la aldosterona, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y la enzima convertidora de la angiotensina de acción doble/inhibidores de la neprilisina, los activadores y estimuladores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), vacunas contra la angiotensina-II, agentes antidiabéticos, agentes antilípidos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁ de doble acción/inhibidores de la neprilisina, antagonistas del receptor β₁-adrenérgico, antagonista del receptor β-adrenérgico/antagonistas de los receptores α₁, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, inhibidores de la neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración del péptido natriurético, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa (específicamente los inhibidores de la PDE-V), los agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de la renina, estimuladores y activadores solubles de guanilato ciclasa, y combinaciones de los mismos. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista del receptor AT₁, un diurético, un bloqueador de canales de calcio, o una combinación de los mismos, y se usa para tratar la hipertensión primaria. En otra realización particular

de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista del receptor AT₁, y se usa para tratar la hipertensión con enfermedad renal acompañante.

5 Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, la cantidad terapéuticamente efectiva es típicamente la cantidad que es suficiente para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son mejorar la capacidad de ejercicio de un paciente. Por ejemplo, en un entorno clínico, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser la cantidad que mejora la capacidad del paciente para caminar cómodamente durante un período de 6 minutos (cubriendo una distancia de aproximadamente 20 a 40 metros). Cuando se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos como los antagonistas α -adrenérgicos, los antagonistas de los receptores β_1 -adrenérgicos, los agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los anticoagulantes, los bloqueadores de los canales de calcio, los diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la PDE-V, análogos de prostaglandinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y combinaciones de los mismos. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

20 La invención también encuentra utilidad en un método para tratar la insuficiencia cardíaca, en particular la insuficiencia cardíaca congestiva (que incluye tanto la insuficiencia cardíaca congestiva sistólica como la diastólica), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que es suficiente para disminuir la presión arterial y/o mejorar las funciones renales. En un contexto clínico, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser la cantidad que sea suficiente para mejorar la hemodinámica cardíaca, como por ejemplo la reducción de la presión de cuña, la presión auricular derecha, la presión de llenado y la resistencia vascular. El compuesto se puede administrar como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar la insuficiencia cardíaca, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos como los antagonistas de los receptores de adenosina, los rompedores del producto final de la glicación avanzada, los antagonistas de aldosterona, los antagonistas de los receptores AT₁, los antagonistas de los receptores β_1 -adrenérgicos, el receptor β -adrenérgico de doble efecto, antagonistas/antagonistas de los receptores α_1 , inhibidores de la quinasa, digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de los receptores de endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración del péptido natriurético, donantes de óxido nítrico, análogos de la prostaglandina, inhibidores de la PDE-V activadores y estimuladores solubles de guanilato ciclasa, y antagonistas de los receptores de vasopresina. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista de aldosterona, un antagonista del receptor β_1 -adrenérgico, un antagonista del receptor AT₁, o un diurético, y se usa para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

35 Diarrea

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

45 Enfermedades renales

50 Al potenciar los efectos de los péptidos vasoactivos como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención aumenten la función renal (véase Chen et al. (1999) Circulation 100: 2443-2448; Lipkin et al. (1997) Kidney Int. 52: 792-801 y Dussaule et al. (1993) Clin. Sci. 84: 31-39) y encuentran utilidad en el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales. Las enfermedades renales de interés particular incluyen la nefropatía diabética, la enfermedad renal crónica, la proteinuria y, en particular, la lesión renal aguda o la insuficiencia renal aguda (véase Sharkovska et al. (2011) Clin. Lab. 57: 507-515 y Newaz et al. (2010) Insuficiencia renal 32: 384-390). Cuando se usa para tratar la enfermedad renal, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor AT₁ y los diuréticos.

Terapia preventiva

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

65 Glaucoma

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

Alivio del dolor

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y, por lo tanto, tales compuestos también pueden encontrar utilidad como analgésicos. Véase, por ejemplo, Roques et al. (1980) *Nature* 288: 286-288 y Thanawala et al. (2008) *Current Drug Targets* 9: 887-894. Cuando se usan para tratar el dolor, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más fármacos antinociceptivos adicionales como la aminopeptidasa N o inhibidores de la dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, antagonistas del receptor de NMDA, opioides agonistas de los receptores, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT1D y antidepresivos tricíclicos.

Otras utilidades

Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitumorales, así como que encuentren utilidad en el tratamiento de la hipertensión portal asociada con la cirrosis hepática (véase Sansoe et al. (2005) *J. Hepatol.* 43: 791-798), cáncer (véase Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53: 360-365), depresión (véase Noble et al. (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11: 145-159), trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de la implantación) y disfunción sexual masculina y femenina, incluida la disfunción eréctil masculina y el trastorno de la excitación sexual femenina. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (véase Pryde et al. (2006) *J. Med. Chem.* 49: 4409-4424), que a menudo se define como la dificultad de una paciente femenina o incapacidad para encontrar satisfacción en la expresión sexual. Esto cubre una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos, que incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, el trastorno del deseo sexual hipactivo, el trastorno de la excitación sexual, el trastorno orgásmico y el trastorno del dolor sexual. Cuando se usan para tratar tales trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de la PDE-V, agonistas de la dopamina, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos. Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que los compuestos de la invención tengan propiedades antiinflamatorias, y se espera que tengan utilidad como tales, particularmente cuando se usan en combinación con estatinas.

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

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día puede estar predeterminada o puede determinarse sobre la base de un paciente individual teniendo en cuenta numerosos factores, incluida la naturaleza y la gravedad de la afección del paciente, la afección que se trata, la edad, el peso y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos del compuesto y cualquier agente secundario que se administre, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o condición médica (como hipertensión) puede comenzar con una dosis predeterminada o una dosis determinada por el médico tratante, y continuará durante un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar la enfermedad. Síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes que se someten a dicho tratamiento generalmente serán monitoreados de manera rutinaria para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, se pueden usar mediciones de la presión arterial para determinar la efectividad del tratamiento. Indicadores similares para otras enfermedades y afecciones descritas en este documento, son bien conocidos y están fácilmente disponibles para el médico tratante. La supervisión continua por parte del médico asegurará que la cantidad óptima del compuesto de la invención se administrará en cualquier momento dado, así como facilitar la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular valor cuando también se administran agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia también pueden requerir un ajuste. De esta manera, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación se pueden ajustar a lo largo del tratamiento para que se administre la menor cantidad de agente activo que muestre la efectividad deseada y, además, esa administración continúe solo mientras sea necesario para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

Herramientas de investigación

Dado que los compuestos de la invención se metabolizan *in vivo* a compuestos que tienen actividad como inhibidores de la nepriliasina, también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos

o muestras que tienen una enzima NEP, por ejemplo, para estudiar enfermedades en las que la enzima NEP o sus sustratos peptídicos juegan un papel. Por consiguiente, la invención encuentra utilidad en un método para usar un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, que comprende realizar un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga una enzima NEP puede emplearse en dichos estudios que pueden realizarse *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, entre otros, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, humanos) y así sucesivamente, y similares, con los mamíferos de particular interés. Por ejemplo, la actividad de la enzima NEP en un mamífero puede inhibirse administrando una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Estos compuestos también se pueden utilizar como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos que utilizan dichos compuestos.

Cuando se usa como herramienta de investigación, un sistema biológico o una muestra que comprende una enzima NEP se pone en contacto típicamente con una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de que el sistema biológico o la muestra se expone al compuesto, los efectos de la inhibición de la enzima NEP se determinan utilizando procedimientos y equipos convencionales, como medir el enlace del receptor en un ensayo de unión o medir los cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición abarca poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto cristalino a un mamífero, por ejemplo, mediante i.p., p.o, i.v., s.c., o administración por inhalación, y así sucesivamente. Este paso determinante puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema biológico o la muestra utilizando procedimientos y equipos convencionales, como los ensayos de actividad enzimática y la medición del sustrato enzimático o los cambios mediados por el producto en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo pueden usarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de enzima NEP. Típicamente, el paso determinante implicará determinar los efectos de inhibir la enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por lo tanto también son útiles en ensayos de detección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de NEP. Por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un método para evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se realiza antes, después o al mismo tiempo que la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ensayos biológicos de ejemplo incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP. De esta manera, los compuestos de la invención se usan como estándares en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de prueba y con el compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si la hay. Por ejemplo, los datos de pK_i para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de pK_i de un compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de prueba que tienen un valor de pK_i aproximadamente igual o superior al compuesto de la invención, en su caso. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés.

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

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable que incluye, entre otros, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluso transdérmico), ocular y parenteral. Además, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, en dosis múltiples por día (por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria o en una sola dosis semanal. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo particular de administración se puede usar en las composiciones farmacéuticas analizadas en el presente documento.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los expertos en la materia reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más que una cantidad terapéuticamente efectiva, como en composiciones a granel, o menos que una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, la composición contendrá desde aproximadamente el 0.01-95% en peso de agente activo, incluyendo, desde aproximadamente el 0.01-30% en peso, tal como desde aproximadamente el 0.01-10% en peso, con la cantidad real que depende de la formulación en sí, la ruta de administración, la frecuencia de la dosificación, etc. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente 5-70% en peso, o desde aproximadamente 10-60% en peso de agente activo.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se use para tratar a un paciente particular o el tipo de condición médica o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo particular de administración está dentro del alcance de los expertos en la técnica farmacéutica. Adicionalmente, los vehículos o excipientes usados en tales composiciones están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones regulador de fosfato; gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofurocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o combinando completa e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla combinada uniformemente resultante puede luego moldearse o cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, contenedores, cartuchos, dispensadores y similares, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

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

Cuando se destina a la administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), la composición comprenderá típicamente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como el citrato de sodio o el fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes de regulación.

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas. Agentes de recubrimiento de ejemplo para tabletas, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos utilizados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico-ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil etilcelulosa celulosa, hidroxipropilo acetato de metil celulosa succinato, y similares. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo,

alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, etilendiamina, ácido tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

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

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

Cuando se destina a la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado ya sea sola o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración inhalada, y típicamente estarán en forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco o inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que la composición se pulverice como una neblina que se transporta al tracto respiratorio del paciente. Una formulación nebulizante de ejemplo comprende el agente activo disuelto en un portador para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco de ejemplo comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicolida y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo utilizando gas propulsor comprimido. Una formulación de dosis medida de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales formulaciones incluyen codisolventes, como etanol o pentano, y surfactantes, como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y laurilsulfato de sodio. Tales composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el surfactante (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y luego se combina con el propelente. Alternativamente, se puede preparar una formulación en suspensión secando por pulverización un recubrimiento de surfactante sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación luego se carga en un bote de aerosol, que forma una porción del inhalador.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica usando sistemas de administración transdérmica conocidos y excipientes. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeación, como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcano-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o sistema de administración similar. Se pueden usar excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y reguladores, en tales composiciones transdérmicas, si se desea.

Agentes secundarios

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como único tratamiento de una enfermedad o pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales para obtener el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "agentes secundarios"). Dichos agentes terapéuticos son bien conocidos en la técnica e incluyen antagonistas de los receptores de adenosina, antagonistas de los receptores α -adrenérgicos, antagonistas de los receptores β_1 -adrenérgicos, agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos de acción doble/antagonistas de los receptores α_1 , glicación avanzada, interruptores avanzados del producto final de la glicación, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores de la aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y enzima convertidora de la angiotensina de doble efecto/inhibidores de la neprilisina, activadores y estimuladores de la enzima convertidora de angiotensina 2, vacunas contra la angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes anti-lípidos, agentes anticonceptivos agentes anti-trombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁ de doble efecto/inhibidores de la neprilisina y bloqueadores multifuncionales del receptor de la angiotensina, antagonistas del receptor de la bradiquinina, calcio bloqueadores de canales, inhibidores de la quinasa, digoxina, diuréticos, agonistas de la dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de los receptores de la endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, inhibidores de la recaptación de monoaminas, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de los receptores de péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil D-aspartato, agonistas de los receptores opioides, inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de la prostaglandina, agonistas del receptor de la prostaglandina, inhibidores de la renina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, guanilato ciclasa soluble estimuladores y activadores, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores de vasopresina y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de estos agentes se detallan aquí.

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

Los compuestos de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en momentos separados. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprenden un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan o se mezclan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física se administra luego en una cantidad terapéuticamente efectiva utilizando cualquiera de las rutas aquí descritas.

Alternativamente, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en momentos separados como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden empaquetar por separado o se pueden empaquetar juntas en un kit. Cuando se administra en momentos separados, el agente secundario se administrará típicamente menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, variando desde la concurrencia con la administración del compuesto de la invención hasta aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se conoce como administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral de forma simultánea o secuencial con otro agente activo usando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, donde secuencial puede significar que se administre inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún momento predeterminado más tarde (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). También se contempla que el agente secundario puede administrarse más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Alternativamente, la combinación puede administrarse por diferentes vías de administración, es decir, una por vía oral y la otra por inhalación.

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

El agente o agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva, de manera que típicamente se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministran con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico que se ha esterificado. Por lo tanto, los agentes secundarios enumerados en este documento pretenden incluir todas estas formas, y están disponibles comercialmente o pueden prepararse utilizando procedimientos y reactivos convencionales.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de adenosina, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina y tonapofilina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor α -adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor β_1 adrenérgico ("bloqueadores β_1 "). Los bloqueadores β_1 representativos incluyen, pero no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bupridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el antagonista β_1 se selecciona de atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y combinaciones de los mismos. Típicamente, el bloqueador β_1 se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 2-900 mg por dosis.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol y similares. Típicamente, el agonista del receptor β_2 -adrenérgico se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 0.05-500 μ g por dosis.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un rompedor avanzado de producto final de la glicación (AGE), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, alagebriol (o ALT-711) y TRC4149.

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con una aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III inhibidor, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de forma limitativa, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonil butano tiol, metionina tiol).

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

En una realización particular, el inhibidor de la ACE se selecciona de: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y combinaciones de los mismos. Normalmente, el inhibidor de la ACE se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 1-150 mg por día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina de doble efecto/nepirilisina (ACE/NEP), cuyos ejemplos incluyen, entre otros: AVE-0848 ácido ((4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto original; BMS-182657 ácido (2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]ciclopentil-carbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 ácido ((3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-

- oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 ácido ((4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12Br- octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 ácido ([4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b octahidropirido[2,1-a][2] benzazepina-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxi-fenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de los mismos, también pueden ser incluidos. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato y combinaciones de los mismos.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un activador o estimulador de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con una vacuna de angiotensina-II, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ATR12181 y CYT006-AngQb.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un anticoagulante, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: cumarinas tales como warfarina; heparina e inhibidores directos de la trombina, tales como argatroban, bivalirudina, dabigatrán y lepirudina.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables, así como fármacos eficaces por vía oral y combinaciones de los mismos. Ejemplos de medicamentos inyectables incluyen, pero no se limitan a, insulina y derivados de insulina. Ejemplos de medicamentos eficaces por vía oral incluyen, entre otros, biguanidas como la metformina; antagonistas del glucagón; inhibidores de la α -glucosidasa tales como acarbosa y miglitol; inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de la DPP-IV) tales como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, y vildagliptina; meglitinidas tales como repaglinida; oxadiazolidinedionas; sulfonilureas tales como clorpropamida, glibeprida, glipizida, gliburida y tolazamida; tiazolidinedionas tales como pioglitazona y rosiglitazona; y combinaciones de los mismos.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con tratamientos antidiarreicos. Las opciones de tratamiento representativas incluyen, entre otras, soluciones de rehidratación oral (SRO), loperamida, difenoxilato y subsalicilato de bismuto.
- Un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un agente antiglaucoma. Los agentes antiglaucoma representativos incluyen, pero no se limitan a: agonistas α -adrenérgicos, como la brimonidina; antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico; bloqueadores β_1 tópicos, tales como betaxolol, levobunolol y timolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, brinzolamida o dorzolamida; agonistas colinérgicos tales como cevimelina y DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos como la pilocarpina; y los análogos de la prostaglandina.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un agente antilípido. Agentes antilipídicos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), tales como anacetrapib, dalcetrapib y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y combinaciones de los mismos.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero no se limitan a: aspirina; agentes antiplaquetarios tales como clopidogrel, prasugrel y ticlopidina; heparina, y combinaciones de los mismos.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un antagonista del receptor AT₁, también conocido como bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARB). Los ARB representativos incluyen, entre otros, abitesartan, azilsartan (por ejemplo, azilsartan medoxomil), benzosartan, candesartan, candesartan cilexetil, elisartan, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoxomilo, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartan medoxomil), opomisartan, pratosartan, ripisartan, sapisartan, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona de azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, sapisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y combinaciones de los mismos. Las sales y/o profármacos de ejemplo incluyen candesartán cilexetil, mesilato de eprosartán, sal de potasio de losartán y oloxartil medoxomilo. Típicamente, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 4-600 mg por dosis, con dosis diarias de ejemplo que varían de 20-320 mg por día.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un agente de doble acción, como un antagonista del receptor AT₁/inhibidor de la neprilisina (ARB/NEP), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en las publicaciones de los Estados Unidos Nos. 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de

Allegretti et al. presentada el 23 de abril de 2008, como el compuesto ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil)imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

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

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

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un bloqueador de canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio representativos incluyen, pero no se limitan a, amlodipina, anipamilo, aranipina, bamidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadil, terodilina, tiapamilo, verapamilo y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueador del canal de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo, y sus combinaciones. Típicamente, el bloqueador del canal de calcio se administrará en una
20 cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 2-500 mg por dosis.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la quinasa, tal como TPC-806 y 2-(5-formilamino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidina-1-il)-N-[[3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi)]-2-heptil]acetamida (NK3201).

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un diurético. Diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de asa, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloramfenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamídicos tales como ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincabato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen antagonistas de la aldosterona como la espironolactona, e inhibidores de los canales de Na⁺ como la amilorida y el triamtereno; tiazida y diuréticos similares a la tiazida, tales como: altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrana, metolazona, paraflutizida, polittiazida, quinetazona, teclotiazida y triclormetiazida; y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona de amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y
40 combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 5 a 50 mg por día, más típicamente de 6 a 25 mg por día, con dosis comunes de 6.25 mg, 12.5 mg o 25 mg por día.

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosforamidón, CGS 26303 y combinaciones de los mismos.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de endotelina. Los antagonistas del receptor de endotelina representativos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas selectivos del receptor de endotelina que afectan a los receptores de endotelina A, tales como avosentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, clazosentan, darusentan, sitaxentan y zibotentan; y antagonistas duales del receptor de endotelina que afectan tanto a los receptores de endotelina A como a B, tales como bosentan, macitentan, tezosentan.

55 Un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que también se conocen como estatinas. Las estatinas representativas incluyen, pero no se limitan a, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

60 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la recaptación de monoaminas, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, tales como atomoxetina, bupropion y el metabolito de bupropion hidroxibupropion, maprotilina, reboxetina y viloxazina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como el citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y la fluoxetina desmetil metabolito norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y la sertralina metabolito demetilsertalina; inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como bicifadina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona y venlafaxina; y combinaciones de los mismos.
65

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un relajante muscular, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol y combinaciones de los mismos.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un péptido natriurético o un análogo, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida y compuestos descritos en Ogawa et al (2004) J.Biol. Chem. 279: 28625-31. Estos compuestos también se conocen como agonistas del receptor A del péptido natriurético (NPR-A). Los
 10 compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un antagonista del receptor de depuración del péptido natriurético (NPR-C), como SC-46542, cANF (4-23) y AP-811 (Véase (2000) Bioorg Med Chem Lett 10: 1949-52). Por ejemplo, el AP-811 ha mostrado sinergia cuando se combina con el inhibidor de NEP, tiorfan (Wegner (1995) Clin.Exper.Hypert. 17: 861-876).

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la neprilisina (NEP). Los
 15 inhibidores de NEP representativos incluyen, pero no se limitan a: AHU-377; candoxatril; candoxatrilato; éster bencílico de dexecadotril ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-carbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina bencil éster); derivados del ácido 3-(1-carbamoiilciclohexil)propiónico descritos en el documento WO
 20 2006/027680 de Hepworth et al. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxycarbamoil)propionil-L-isoileucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidón; retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletil] L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina SCH-42495 (N-[2 (S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina etil éster); espinorfina SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanoico); tiorfano y su profármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 ((R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster etílico del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento WO 2007/056546); daglutril ácido [(3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en el documento WO
 25 2007/106708 de Khder et al. (Novartis AG); y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona de AHU-377, candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidón, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutril o CGS-26303 ácido ([N-[2-(bifenil-4-il)-1 (S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino] metilfosfónico), que tienen actividad tanto como inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE) como de NEP. También se pueden usar otros compuestos ECE/NEP de doble acción. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 20-800 mg por día, con dosis diarias típicas que oscilan entre 50-700 mg por día,
 30 más comúnmente 100-600 o 100-300 mg por día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un donante de óxido nítrico, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a nicorandil; nitratos orgánicos tales como tetranitrato de pentaeritrol; y sidnoniminas tales como linsidomina y molsidomina.
 45

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINEs representativos incluyen, entre otros: acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclufenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, aloxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, beziperilon, broperamol, ácido bucólico, carprofeno, clídanac, diclofenaco, diflunisal, diftalone, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufen,
 50 fenclofenaco, ácido fenclázico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizole, lomoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflumico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona entre etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y combinaciones de los mismos.
 55

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de N-metil d-aspartato (NMDA), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, incluyendo amantadina, dextrometorfanol, dextropropoxifeno, ketamina, cetobemidona, memantina, metadona, etcétera.
 60

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un agonista del receptor de opioides (también denominados analgésicos opioides). Agonistas de receptores opioides representativos incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levallorfanol,
 65

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

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), particularmente un inhibidor de la PDE-V. Los inhibidores representativos de la PDE-V incluyen, entre otros, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio[®]), tadalafil (Adcirca[®]), vardenafil (Levitra[®]) y udenafil.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un análogo de prostaglandina (también denominados prostanoides o análogos de prostaciclina). Los análogos representativos de la prostaglandina incluyen, entre otros, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost y treprostinil, con bimatoprost, latanoprost y tafluprost que son de particular interés.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un agonista del receptor de prostaglandinas, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bimatoprost, latanoprost, travoprost, etc.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aliskiren, enalkiren, remikiren, y combinaciones de los mismos.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS representativos incluyen, entre otros: citalopram y el metabolito desmetilcitalopram del citalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito fluoxetina desmetil norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina, demetilsertralina, y sus combinaciones.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1D}, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, triptanos tales como almotriptán, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, y zolmitriptan.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un bloqueador de canales de sodio, cuyos ejemplos incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína y combinaciones de los mismos.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un estimulador o activador de guanilato ciclasa soluble, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ataciguat, riociguat, y combinaciones de los mismos.

40 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un antidepresivo tricíclico (TCA), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de forma limitativa, amitriptilina, amitriptilinoxido, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosilipina, doxepina, imipramina, imipraminoxido, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina y combinaciones de las mismas.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, conivaptán y tolvaptán.

50 Los agentes terapéuticos secundarios combinados también pueden ser útiles en una terapia de combinación adicional con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con un diurético y un ARB, o un bloqueador de canales de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de la ECA, o un bloqueador de canales de calcio y una estatina. Ejemplos específicos incluyen una combinación del enalapril inhibidor de la ACE (en forma de sal de maleato) y la hidroclorotiazida diurética, que se vende bajo la marca Vaseretic[®], o una combinación del bloqueador de los canales de calcio amlodipina (en la forma de sal de besilato) y ARB olmesartán (en forma de profármaco de medoxomilo), o una combinación de un bloqueador de canales de calcio y una estatina, también se pueden usar con los compuestos de la invención. Otros agentes terapéuticos, como los agonistas del receptor adrenérgico α_2 y los antagonistas del receptor de vasopresina, también pueden ser útiles en la terapia de combinación. Agonistas de receptores adrenérgicos α_2 de ejemplo incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

60 Cápsulas de gelatina dura de ejemplo para administración oral

Un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio se mezclan completamente. La composición resultante se carga luego en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla completamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

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

5 Formulación de ejemplo de cápsula de gelatina para administración oral

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

Como alternativa, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla a fondo con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259.2 mg) y estearato de magnesio (0.8 mg). Luego, la mezcla se carga en una cápsula de gelatina (Tamaño # 1, blanco, opaco) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación de tableta de ejemplo para administración oral

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

Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10% en agua estéril) con carboximetil almidón sódico (4.5 mg), estearato de magnesio (0.5 mg) y talco (1 mg), y luego se pasa esta mezcla a través de un tamiz de malla U.S. No. 16. El carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco se añaden luego a los gránulos. Después de la mezcla, la mezcla se comprime en una máquina de tabletas para obtener una tableta que pesa 100 mg.

Alternativamente, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla a fondo con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla luego se comprime para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

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

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

Formulación de suspensión de ejemplo para administración oral

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

Ingredientes	Cantidad
Compuestos de la invención	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
Azúcar granulada	25.5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12.85 g
Veegum® K silicato de magnesio y aluminio	1.0 g
Saborizante	0.035 mL
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 mL

Formulación líquida de ejemplo para administración oral

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

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

Formulación inyectable de ejemplo para administración por inyección

Un compuesto de la invención (0.2 g) se mezcla con una solución regulador de acetato de sodio 0.4 M (2.0 mL). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0.5 N o hidróxido de sodio acuoso 0.5 N, según sea necesario, y luego se agrega suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 mL. La mezcla se filtra luego a través de un filtro estéril (0.22 micrones) para proporcionar una solución estéril adecuada para la administración por inyección.

Composiciones de ejemplo para administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0.2 mg) se microniza y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada luego se carga en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran utilizando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

Alternativamente, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersa en una solución preparada disolviendo lecitina (0.2 g) en agua desmineralizada (200 mL). La suspensión resultante se seca por pulverización y luego se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 1.5 μ m. La composición micronizada se carga luego en cartuchos inhaladores de dosis medidas que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis cuando se administra por el inhalador.

Alternativamente, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica tamponada con citrato (pH 5) (125 mL). La mezcla se agita y se somete a sonicación hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se verifica y se ajusta, si es necesario, a pH 5 agregando lentamente NaOH 1 N acuoso. La solución se administra utilizando un dispositivo nebulizador que proporciona aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplos

Se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera a menos que se indique específicamente.

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

AcOH ácido acético

BOC *t*-butoxicarbonil (-C(O)OC(CH₃)₃)

DCM diclorometano o cloruro de metileno

DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina

DMA *N,N*-dimetilacetamida

DMF *N,N*-dimetilformamida

EDC 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

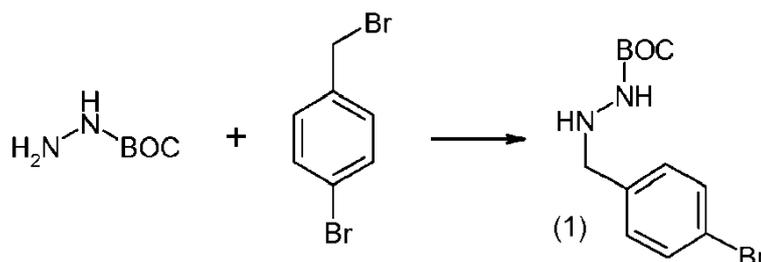
Et₃N trietilamina

Et₂O dietil éter

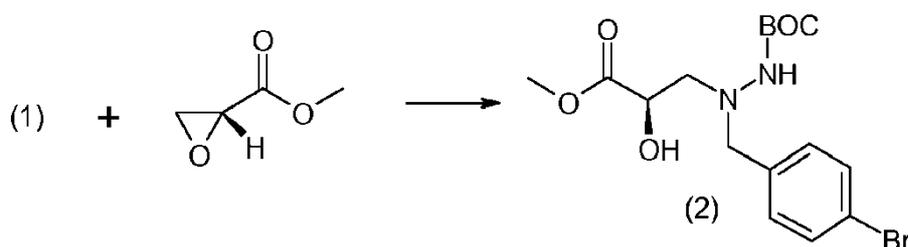
EtOAc acetato de etilo

- EtOH etanol
- Et₃SiH trietilsilano
- 5 HATU Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HCTU (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio hexafluorofosfato)
- 10 HEPES Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HOBt 1-hidroxibenzotriazol
- MeCN acetonitrilo
- 15 MeOH metanol
MeTHF 2-metiltetrahidrofurano
- 20 Pd(dppf)₂Cl₂ Cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio
Pd(PPh₃)₄ tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
- PE éter de petróleo
- 25 PMB *p*-metoxibencilo
PyBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
- 30 SilicaCat[®]DPP-Pd catalizador de difenilfosfina paladio (II) a base de sílice
TFA Ácido trifluoroacético
- THF tetrahidrofurano
- 35 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se compararon a proveedores comerciales (como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën y similares) y se usaron sin purificación adicional.
- 40 Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC analítica) y espectrometría de masas, cuyos detalles se proporcionan en ejemplos específicos. Los disolventes utilizados en la HPLC analítica fueron los siguientes: el disolvente A fue 98% de H₂O/2% de MeCN/1.0 mL/L de TFA; el disolvente B fue 90% de MeCN/10% de H₂O/1.0 mL/L de TFA.
- 45 Las reacciones se elaboraron como se describe específicamente en cada preparación, por ejemplo; comúnmente, las mezclas de reacción se purificaron por extracción y otros métodos de purificación, como la cristalización dependiente de la temperatura y el disolvente, y la precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente mediante HPLC preparativa, típicamente utilizando las empaquetaduras de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y los eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se midió típicamente mediante cromatografía líquida de espectrometría de masas (LCMS). La caracterización de los isómeros se realizó mediante espectroscopía de efecto Nuclear Overhauser (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectrometría de masas y ¹H-RMN. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆), y los espectros de ¹H-RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masas de los compuestos se llevó
- 50 a cabo típicamente utilizando un método de ionización por electroaspersión (ESMS) con un instrumento modelo Applied Biosystems (Foster City, CA) API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Preparación 1 : Ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)-N'-t-butoxicarbonilhidracino]-2-hidroxipropiónico metil éster

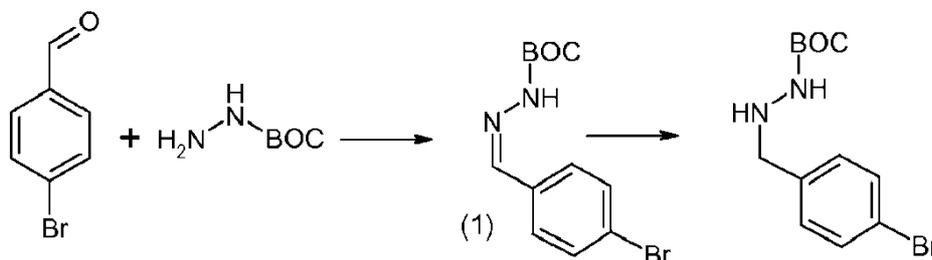


5 Se disolvieron bromuro de 4-bromobencilo (5.0 g, 20 mmol) y DIPEA (3.5 mL, 20.0 mmol) en DMF (20 mL). Se añadió carbazato de t-butilo (7.9 g, 60.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró parcialmente, luego el residuo se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa de EtOAc se secó luego sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para producir el Compuesto 1 (3.8 g).



10 El compuesto 1 (1.9 g, 6.3 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (26.4 mL). Se añadió (2R)-glicidato de metilo (1.1 mL, 12.6 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C hasta que se completó la reacción (~4 días). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.5 g).

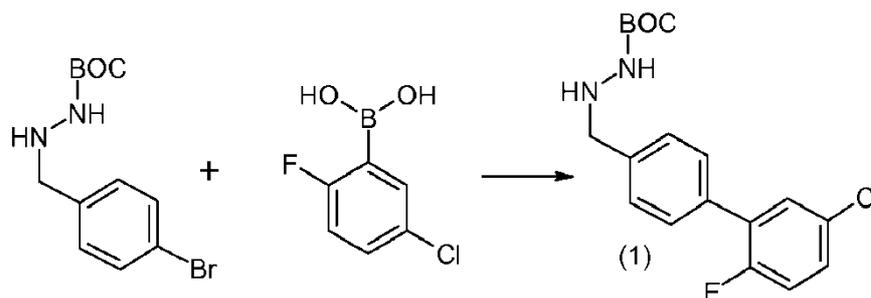
15 Preparación 2: Éster t-butílico del ácido N'-(4-bromobencil)hidrazinacarboxílico



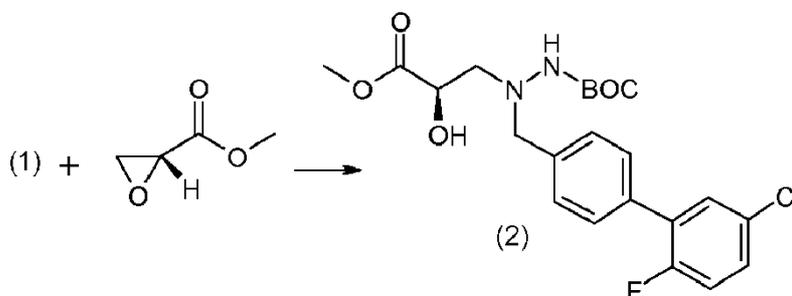
20 A una solución en agitación de carbazato de t-butilo (50 g, 0.4 mol) en THF seco (400 mL) se añadió gota a gota una solución de 4-bromobenzaldehído (70 g, 0.4 mol) en THF seco (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido amarillo (113.8 g). LC-MS: 243 [M-tBu+H]⁺.

25 A una solución de Compuesto 1 (113.8 g, 0.4 mol) en THF seco (1 L) se añadió NaCNBH₃ (36 g, 0.6 mol) en porciones a 0°C. Se añadió gota a gota AcOH (180 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua (2 L) y EtOAc (1.5 L) y la fase acuosa se ajustó a pH=7 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado y agua (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trató con MeOH (2 L) y NaOH 1N (1.5 L) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente MeOH, el precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (112 g). LC-MS: 245 [M-tBu+H]⁺.

30 Preparación 3: Ácido (R)-3-[N'-t-Butoxicarbonil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico metil éster

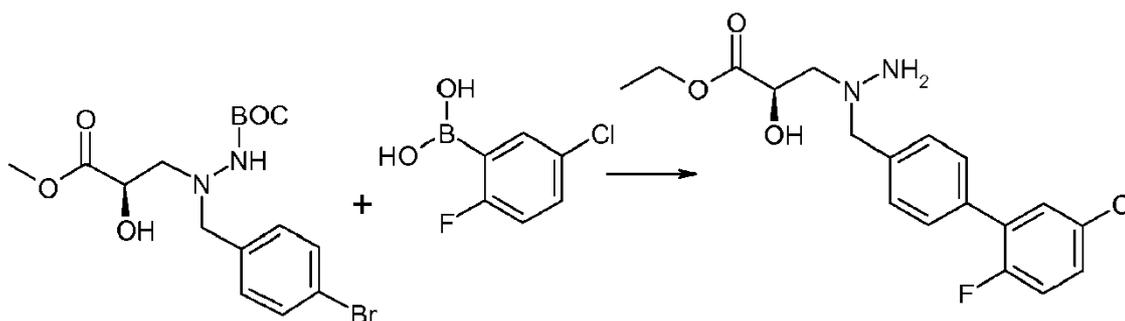


A una solución de ácido N'-(4-bromobencil)hidrazinacarboxílico t-butil éster (60 g, 0.2 mol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se añadió ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (38 g, 0.2 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (7.3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos, y luego se añadió K₂CO₃ (55.2 g, 0.4 mol) en agua (240 mL). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc=10:1~5:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido de color rosa (56 g). LC-MS: 701 [2M+H]⁺.



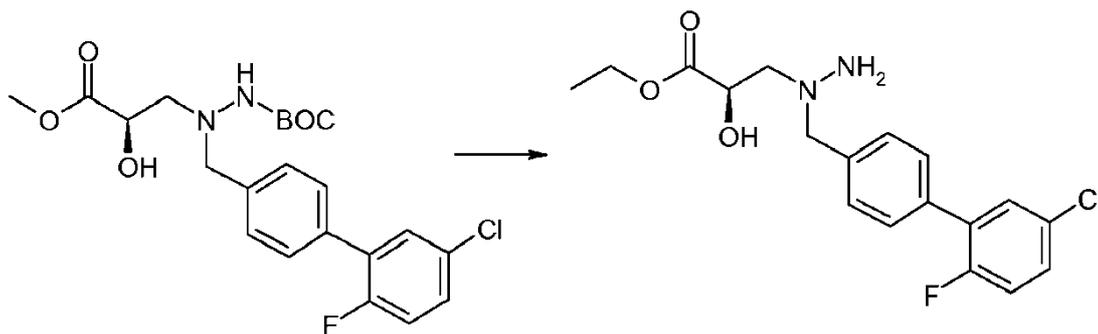
A una solución del Compuesto 1 (20 g, 57 mmol) en alcohol isopropílico (250 mL) se añadió glicidato de metilo (2R) (8.7 g, 86 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 85°C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (18.5 g). LC-MS: 397 [M-tBu+H]⁺.

Preparación 4: Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxipropiónico



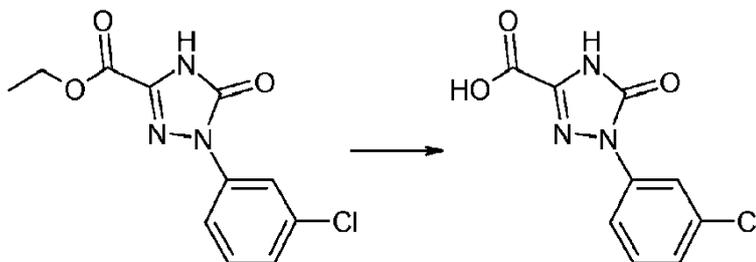
Éster metílico del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)-N'-t-butoxicarbonilhidrazino]-2-hidroxipropiónico (1.0 g, 2.5 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (865 mg, 5.0 mmol), y K₂CO₃ (857 mg, 6.2 mmol), se combinaron en EtOH (30 mL, 500 mmol) y agua (8 mL, 400 mmol), seguido de la adición de SilicaCat®DPP-Pd (carga de 0.28 mmol/g; 886 mg, 248 μmol). La mezcla se calentó a 90°C hasta que se completó la reacción (2 horas). El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en fase reversa (MeCN al 30-95% en agua con TFA al 0.5%). Las fracciones limpias se recogieron, se liofilizaron y se combinaron con HCl 4 M en dioxano (8 mL, 30 mmol) y EtOH (10 mL, 200 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (7 horas). La mezcla se concentró para producir un aceite, que se agitó en éter con algunas gotas de EtOH durante la noche. El precipitado se separó por filtración y se enjuagó con éter para dar el compuesto del título (140 mg).

Preparación alternativa de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxipropiónico etil éster



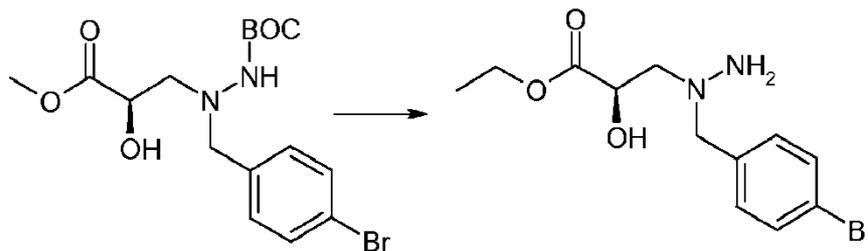
Una solución de éster metílico del ácido (R)-3-[N'-t-butoxicarbonil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-
 5 propiónico (20 g, 16 mmol) en HCl/EtOH (1.1 M, 200 mL) se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se dispersó en EtOAc (2x40 mL) y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de una sal de HCl sólida blanquecina (8.8 g). LC-MS: 367 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.05-3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.06-3.95 (m, 4 H), 4.42 (br, 1 H), 6.46 (br, 1 H), 7.62-7.40 (m, 7 H), 9.42 (s, 3 H).

10 Preparación 5: Ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



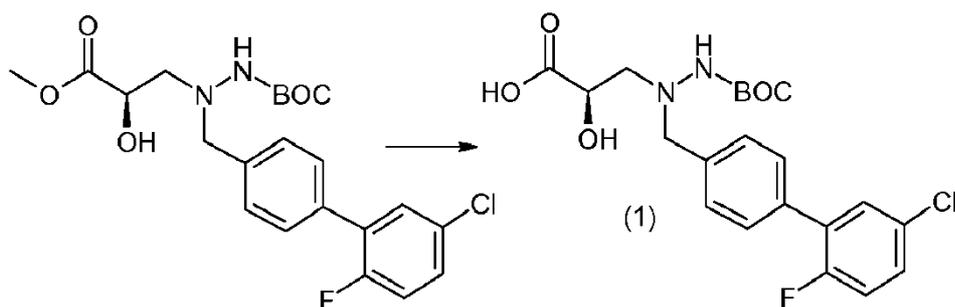
Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (200.0 mg, 747
 15 μmol), LiOH (71.6 mg, 1.5 mmol) en agua (2 mL) y MeOH (10.0 mL, 247 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se acidificó con HCl 1N a pH 3-4, formando un precipitado, que se filtró, se lavó con agua (2x5 mL) y se secó al vacío para producir el compuesto del título (100.6 mg).

20 Preparación 6: Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)hidrazino]-2-hidroxi-3-propiónico

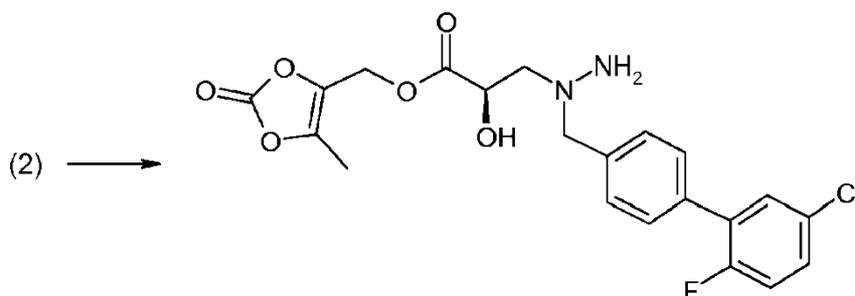


Una solución de éster metílico del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)-N'-t-butoxicarbonilhidrazino]-2-hidroxi-
 25 propiónico (25 g, 62 mmol) en EtOH/HCl (1M, 310 mL, 0.3 mol) se agitó durante la noche hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con EtOAc (120 mL) y se filtró. Los sólidos se recogieron para producir el compuesto del título en forma de una sal de HCl sólida blanca (15 g).

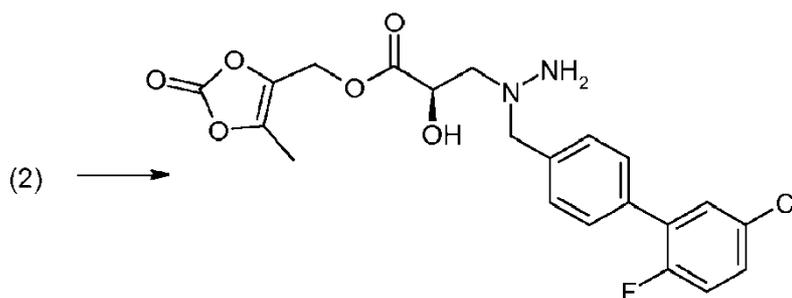
Preparación 7: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-3-propiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]
 30 dioxol-4 ilmetil éster



5 Se añadió hidrato de LiOH (3 g, 73 mmol) en agua (60 mL) a éster metílico del ácido (R)-3-[N'-t-butoxicarbonil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (16.5 g, 36.5 mmol) en MeOH (300 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el MeOH se evaporó al vacío. La mezcla se ajustó a pH=5 con HCl acuoso 1 M, y el residuo se extrajo con EtOAc (2x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido blanco (18 g). LC-MS: 383 [M-tBu+H]⁺.

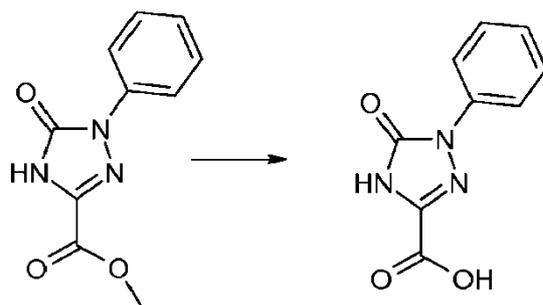


10 A una solución del Compuesto 1 (1.5 g, 3.42 mmol), K₂CO₃ (0.95 g, 6.84 mmol) y yoduro de potasio (20 mg) en DMF (40 mL) se agregó 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0.8 g, 4.1 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió NaCl acuoso saturado (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 1:1) para producir el Compuesto 2 en forma de un sólido amarillo (930 mg). LC-MS: 495 [M-tBu+H]⁺.



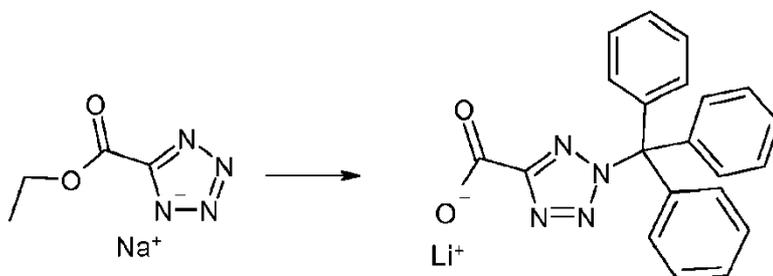
20 El compuesto 2 (400 mg, 0.73 mmol) se disolvió en MeCN (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota N-trimetilsililimidazol (290 mg, 1.46 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió MeOH (50 mL) para apagar la reacción. La mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (2x50 mL) y se extrajo con DCM (2x80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (200 mg). LC-MS: 451 [M+H]⁺.

25 Preparación 8: Ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



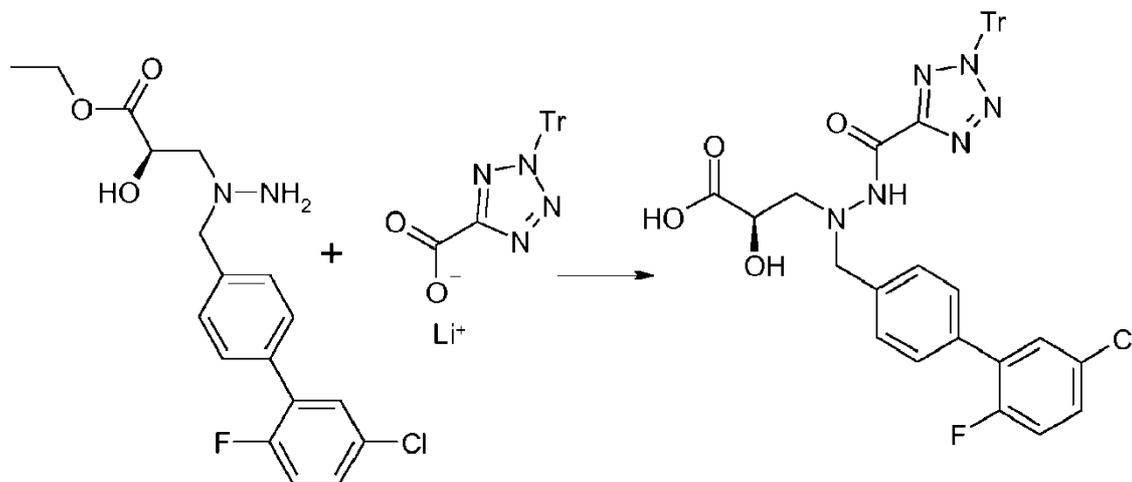
2,5-dihidro-5-oxo-1-fenil-1h-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (300.0 mg, 1.4 mmol) se mezcló con MeOH (4.5 mL, 110 mmol) y agua (0.5 mL, 30 mmol) a temperatura ambiente, luego fue tratado con LiOH monohidrato (0.1 g, 2.7 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se acidificó a pH ~1 con HCl acuoso 1N. Los sólidos resultantes se filtraron y se enjuagaron con agua, luego se secaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillento (185 mg), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 9: Sal de litio de 2-tritil-2H-tetrazol-5-carboxilato



La sal sódica de etil-5-tetrazolcarboxilato (2.3 g, 14 mmol) se disolvió en DMF (20 mL, 200 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de trifenilmetilo (3.9 g, 14.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, produciendo una suspensión. La suspensión se vertió lentamente en agua agitada fría (200 mL). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos (se añadió bicarbonato para mantener el pH básico), luego se filtró y se secó para producir un sólido blanco (5.1 g). El sólido se suspendió en MeOH (50 mL, 1.0 mol), seguido de la adición de monohidrato de LiOH (886 mg, 21.1 mmol) disuelto en agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. Se añadió EtOAc (50 mL) y la mezcla se secó. Esto se repitió dos veces más. El producto se secó luego a alto vacío a temperatura ambiente para producir el compuesto del título.

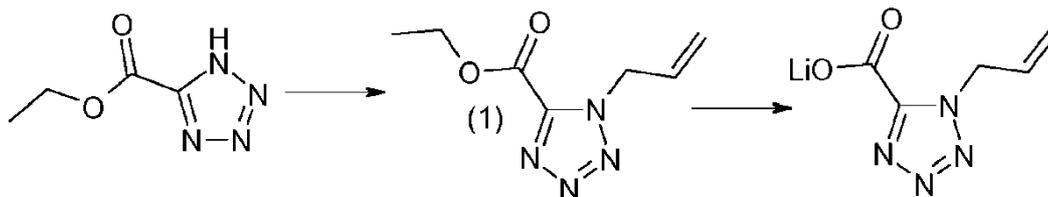
Preparación 10: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



La sal de litio de 2-tritil-2H-tetrazol-5-carboxilato (385.2 mg, 1.1 mmol) y HATU (404.3 mg, 1.1 mmol) en DMF (5.9 mL, 76 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (300 mg, 818 μmol) seguido de DIPEA (285 μL, 1.6 mmol). La

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (10.0 mL) y agua (2.0 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2.0 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento. El residuo oleoso se purificó luego por cromatografía instantánea (EtOAc al 0-50%/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar un aceite ligeramente amarillento (combinado con otros lotes para un total de 147.2 mg). Este residuo se disolvió en MeOH (5.0 mL, 120 mmol) y agua (0.5 mL, 30 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió monohidrato de LiOH (17.5 mg, 417 μmol) y se dejó reposar durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se trató con EtOAc (10.0 mL) y se acidificó con HCl 1N hasta pH ~3. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3x3.0 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (99.4 mg).

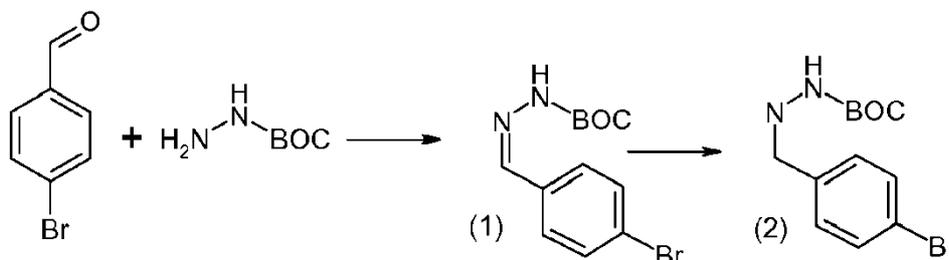
Preparación 11: 1-Alil-1H-tetrazol-5-carboxilato de litio



A una solución en agitación de éster etílico del ácido 1H-tetrazol-5-carboxílico (2.0 g, 14.1 mmol) en DMF (20 mL) se agregó K₂CO₃ (2.3 g, 16.9 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1.9 g, 15.4 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y luego se vertió en agua (200 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el Compuesto 1 en forma de un aceite amarillo (2.3 g). LC-MS: 183 [M+H]⁺.

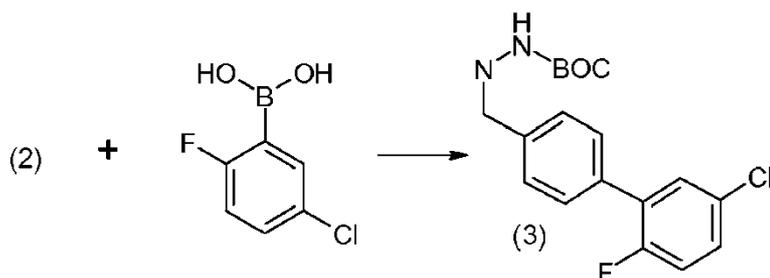
A una solución de Compuesto 1 (2.3 g, 12.6 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió una solución de LiOH·H₂O (636 mg, 15.2 mmol) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2.0 g), que se usó sin más purificación.

Preparación 12: Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico

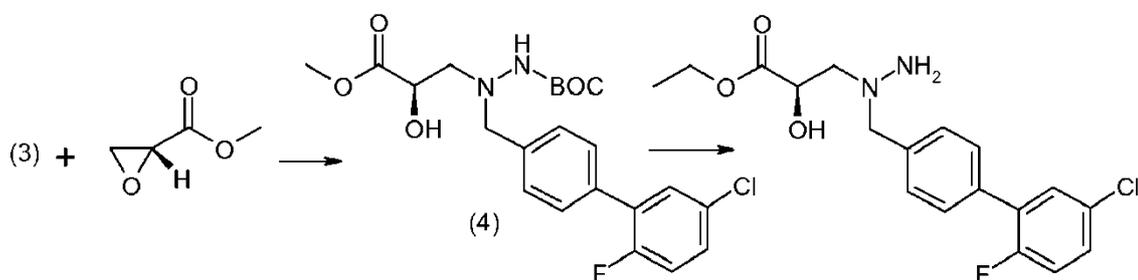


A una solución en agitación de carbazato de t-butilo (50 g, 0.4 mol) en THF seco (400 mL) se añadió gota a gota una solución de 4-bromobenzaldehído (70 g, 0.4 mol) en THF seco (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido amarillo (113.8 g). LC-MS: 243 [M-tBu+H]⁺.

A una solución de Compuesto 1 (113.8 g, 0.4 mol) en THF seco (1 L) se añadió NaCNBH₃ (36 g, 0.6 mol) en porciones a 0°C. Se añadió gota a gota AcOH (180 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua (2 L) y EtOAc (1.5 L) y la fase acuosa se ajustó a pH 7 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado y agua (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trató con MeOH (2 L) y NaOH 1N (1.5 L) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente MeOH, el precipitado se recogió por filtración para proporcionar el Compuesto 2 en forma de un sólido blanco (112 g). LC-MS: 245 [M-tBu+H]⁺.



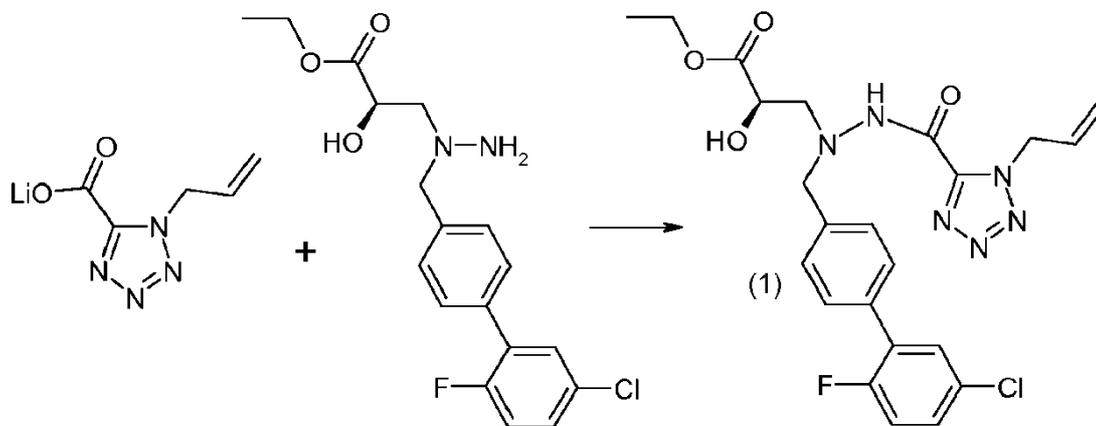
A una solución del Compuesto 2 (60 g, 0.2 mol) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se añadió ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (38 g, 0.2 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (7.3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos, y se añadió K₂CO₃ (55.2 g, 0.4 mol) en agua (240 mL). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=10:1~5:1) para dar el Compuesto 3 en forma de un sólido rosa (56 g). LC-MS: 701 [2M+H]⁺.



A una solución del Compuesto 3 (20 g, 57 mmol) en alcohol isopropílico (250 mL) se añadió glicidato de metilo (2R) (8.7 g, 86 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 85°C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto 4 en forma de un sólido blanquecino (18.5 g). LC-MS: 397 [M-tBu+H]⁺.

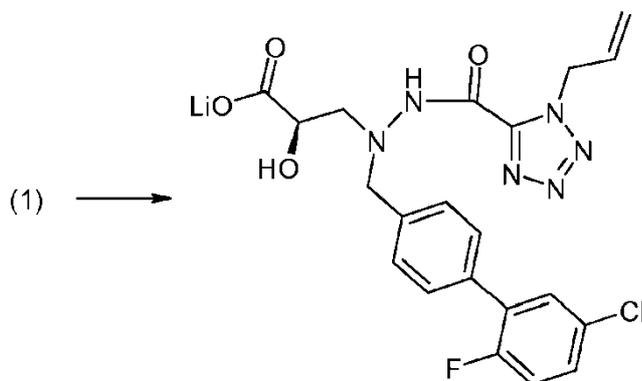
Una solución de Compuesto 4 (20 g, 16 mmol) en HCl/EtOH (1.1 M, 200 mL) se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se dispersó en EtOAc (2x40 mL) y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de una sal de HCl sólida blanquecina (8.8 g). LC-MS: 367 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.05-3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.06-3.95 (m, 4 H), 4.42 (br, 1 H), 6.46 (br, 1 H), 7.62-7.40 (m, 7 H), 9.42 (s, 3 H).

Preparación 13: (R)-3-(2-(1-alil-1H-tetrazol-5-carbonil)-1-((5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil)hidrazinil)-2-hidroxiopropanoato de litio



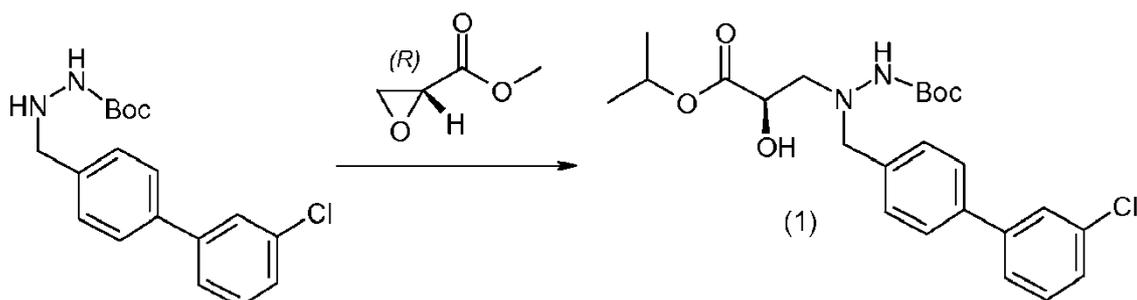
A una solución de éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (3.4 g, 8.3 mmol) y 1-alilo-1H-tetrazol-5-carboxilato de litio (2.0 g, 12.50 mmol) en DMF (40 mL) se añadieron PyBOP (8.7 g, 16.7 mmol) y DIPEA (2.1 g, 16.7 mmol) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2.5 horas y luego se vertió en agua (400 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1~4:1~3:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un aceite amarillo (2.5 g). LC-MS: 503 [M+H]⁺.

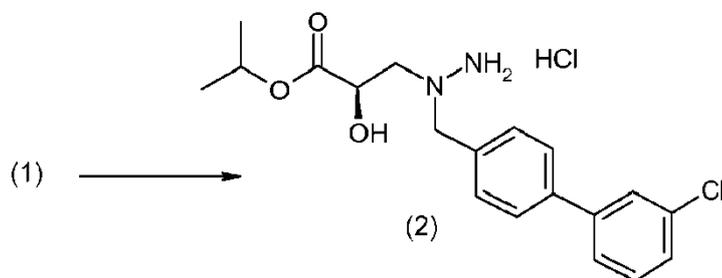


5 A una solución del Compuesto 1 (2.5 g, 4.97 mmol) en EtOH (25 mL) se agregó una solución de LiOH·H₂O (250 mg, 6.0 mmol) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2.2 g), que se usó sin más purificación.

10 Preparación 14: Ácido (R)-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(4-metoxibenciloxi)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico isopropil éster

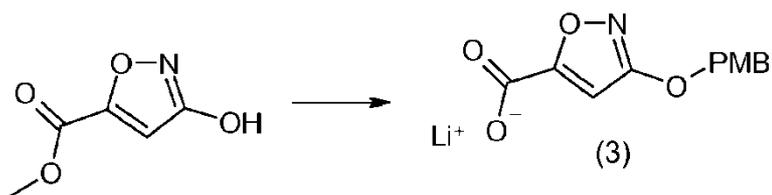


15 Éster t-butilico del ácido N'-[3-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazinacarboxílico (400.0 g, 1.2 mol) se combinó con IPA (7.0 L, 91 mol) y éster metílico del ácido (R)-oxirano-2-carboxílico (105.2 mL, 1.2 mol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 83°C durante 51 horas. Se añadió éster metílico del ácido (R)-oxirano-2-carboxílico adicional (52.61 mL, 600.9 mmol) y la mezcla se calentó a 84°C durante 48 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1.0 g, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C y la reacción se controló (aproximadamente 48 horas). Se añadió cianoborohidruro de sodio adicional (1 g) y la mezcla se calentó a reflujo (≈3 días). La mezcla se enfrió luego lentamente a 15°C; se filtró y se secó para dar el Compuesto 1 (470 g).

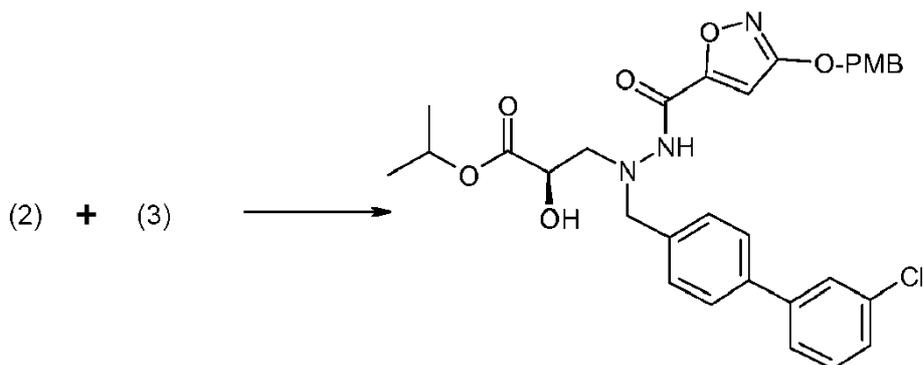


25 El compuesto 1 (880 mg, 1.9 mmol) se combinó con HCl 3 M en CPME (7 mL, 20 mmol). A continuación, la mezcla se agitó en un baño de hielo y la reacción se controló para completarla (aproximadamente 2.5 horas). Los sólidos se recogieron, se lavaron con CPME (0.5 mL) y se secaron para producir un polvo blanco (0.6 g; sal de HCl). El polvo se disolvió luego en IPA (15 mL) y se calentó a reflujo. La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron para dar el Compuesto 2 como un sólido blanco.

30

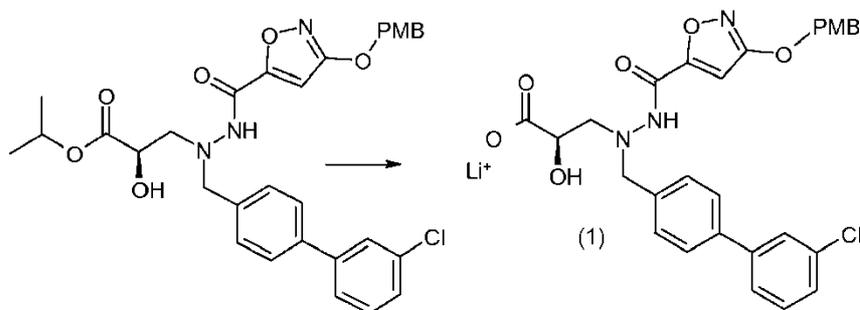


5 A una solución en agitación de 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (5.0 g, 35 mmol) en DMF (20 mL, 300 mmol) a 0°C se añadió K₂CO₃ (5.4 g, 39.4 mmol). Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió cloruro de p-metoxibencilo (5.5 mL, 40.2 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron HCl 1.0 M en agua (150 mL) y EtOAc (150 mL) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para producir un aceite espeso. El aceite se disolvió en THF (35 mL) y MeOH (35 mL), seguido de la adición de monohidrato de LiOH (2.9 g, 69.9 mmol) disuelto en agua (35 mL).
 10 La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y la reacción se controló para completar (aproximadamente 3 horas). El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria a 30°C para producir un sólido pastoso. Se añadió tolueno (100 mL) y el volumen se redujo (a ~50 mL). Se añadió EtOAc (200 mL) y el volumen se redujo (hasta ~50 mL). La filtración y el secado produjeron un sólido (10 g), que se disolvió en agua (200 mL), y el pH se ajustó lentamente con HCl concentrado a ≈2. Se añadió EtOAc (200 mL) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, seguido de la eliminación del disolvente. El producto se volvió a suspender en EtOAc:hexanos (1:1) seguido de filtración para dar el Compuesto 3 (pureza >99%).



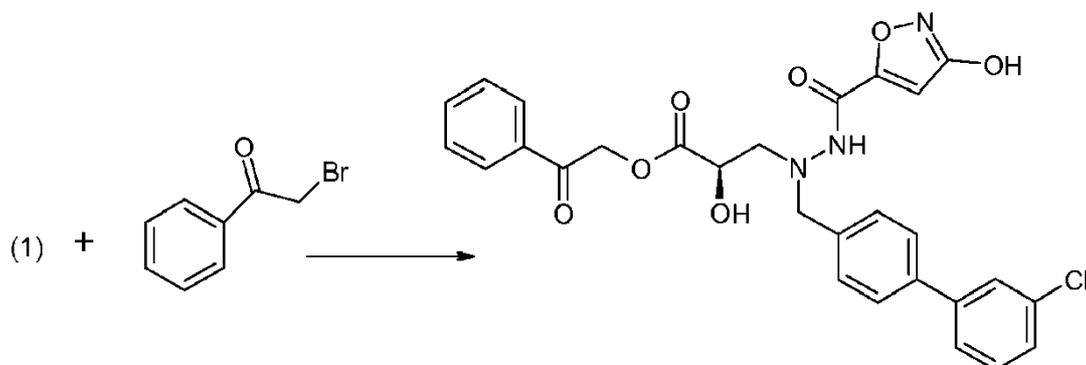
20 El Compuesto 2 (18.0 g, 26.8 mmol) en DMF (90 mL) se combinó con el Compuesto 3 (7.3 g, 29 mmol) en DIPEA (12 mL, 67 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C seguido de la adición en porciones de PyBOP (18 g, 35 mmol) y la reacción se controló para completar (≈30 minutos a 0°C). Se añadieron agua (540 mL) y EtOAc (540 mL) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (500 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, seguido de la eliminación del disolvente. El producto crudo se purificó (cromatografía SiG; 300 g de columna, 10-30-50% de EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título (9 g, pureza >98%).

30 Preparación 15: Ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-oxo-2-feniletíl éster



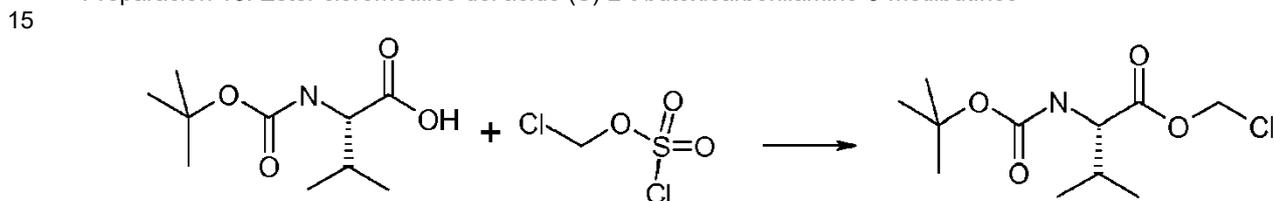
35 Ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-(4-metoxibenciloxi)isoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isopropil éster (2.0 g, 3.4 mmol) se combinó con MeOH (40 mL, 1.0 mol). Se añadió monohidrato de LiOH (170 mg, 4.0 mmol) disuelto en agua (5 mL, 300 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se mezcló con MeOH y se concentró de nuevo por

evaporación rotatoria. El residuo se secó luego a alto vacío a temperatura ambiente para producir el Compuesto 1 crudo (2 g).



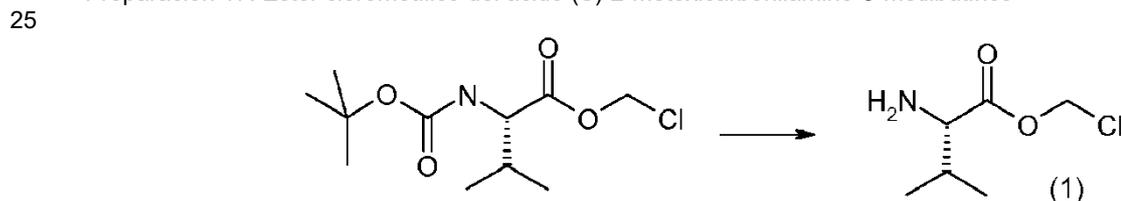
5 Se añadió 2-bromoacetofenona (44.6 mg, 224 μmol) a una mezcla del Compuesto 1 (100.0 mg, 179.2 μmol) y K_2CO_3 (49.5 mg, 358.5 μmol) en DMF (2.0 mL, 26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc-hexanos=20-80%) para producir un sólido (107.7 mg). El sólido se combinó con TFA (82.86 μL , 1.075 mmol) y anisol (194.8 μL , 1.8 mmol) en DCM (5.0 mL, 78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (79.4 mg).

Preparación 16: Éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico

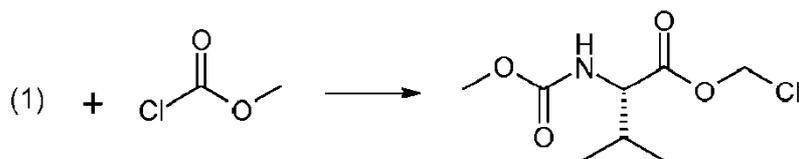


20 A una mezcla de ácido (S)-2-(t-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28.6 g, 130 mmol) y NaHCO_3 (44 g, 520 mmol) y Bu_4NHSO_4 (4.4 g, 13 mmol) en DCM (200 mL) y agua (200 mL) se añadió clorometil sulfocloridato (26 g, 158 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se extrajo con DCM (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x300 mL) y la capa de DCM se purificó por columna instantánea (PE:EtOAc= 15:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 g). LC-MS: 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 17: Éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxycarbonilamino-3-metilbutírico



30 Se añadió gota a gota una solución de éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (35 g, 132 mmol) en DCM (200 mL) una solución de TFA (50 mL) en DCM (100 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío para producir el Compuesto 1 crudo en forma de un aceite amarillo (21.8 g). LC-MS: 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

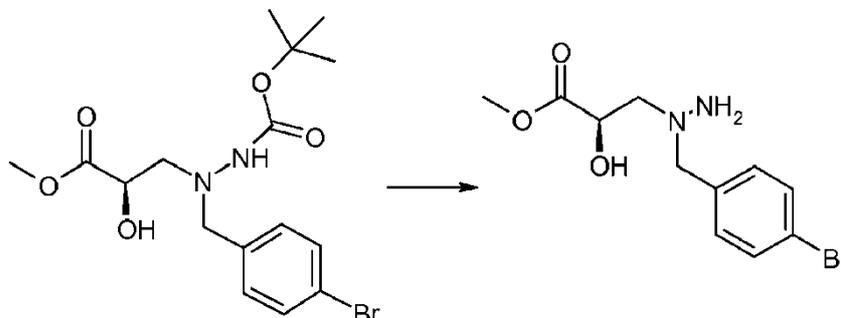


35 A una mezcla de Compuesto 1 (21.8 g, 139 mmol) y cloroformato de metilo (12 mL, 157 mmol) en THF (1 L) se añadió TEA (38 mL, 278 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna instantánea (PE:EtOAc = 6:1) para producir el compuesto del

título en forma de un sólido amarillo (20.3 g). LC-MS: 224 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d⁶): δ 0.97-1.02 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 4.14 (d, J = 4Hz, 1H), 5.76-5.91 (m, 2H).

Preparación 18 Ácido: (R)-3-[N-(4-Bromobencil)hidrazinol]-2-hidroxiopropiónico metil éster

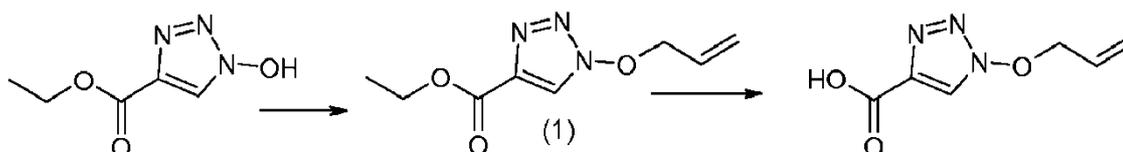
5



Éster metílico del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)-N'-t-butoxicarbonilhidrazinol]-2-hidroxiopropiónico (1.1 g, 2.8 mmol) se disolvió en MeCN (10 mL) y HCl 4N en dioxano (6 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la desprotección (1 hora). El precipitado se filtró y se secó para producir el compuesto del título (840 mg) en forma de una sal HCl.

10

Preparación 19: Ácido 1-aliloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



15

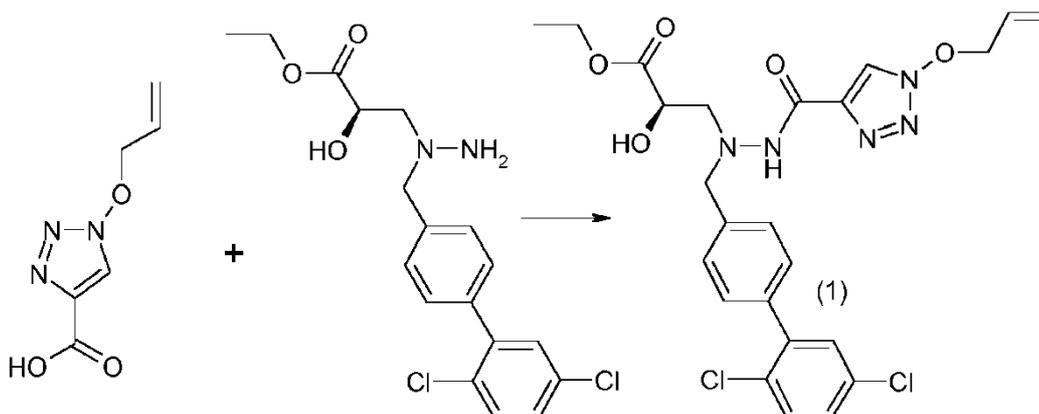
A una solución de éster etílico del ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (5 g, 31.8 mmol) en DMF (20 mL) se añadió K₂CO₃ (5.3 g, 38.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió bromuro de alilo (4 g, 33.4 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300, se eluyó con PE:EA = 10:1 a 5:1 a 1:1) para dar el Compuesto 1 como un aceite amarillo (4.3 g). LC-MS: 198 [M+H]⁺.

20

A una solución de Compuesto 1 (4.3 g, 22.0 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió una solución de LiOH (1.2 g, 28.5 mmol) en agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x20 mL). La capa acuosa se acidificó mediante HCl 1N hasta pH 3 y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3.5 g). LC-MS: 170 [M+H]⁺.

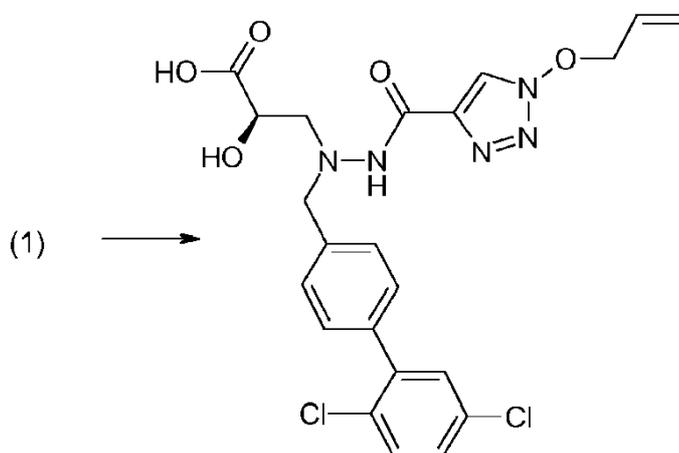
30

Preparación 20: Ácido (R)-3-[N'-(1-aliloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-hidrazinol]-2-hidroxiopropiónico



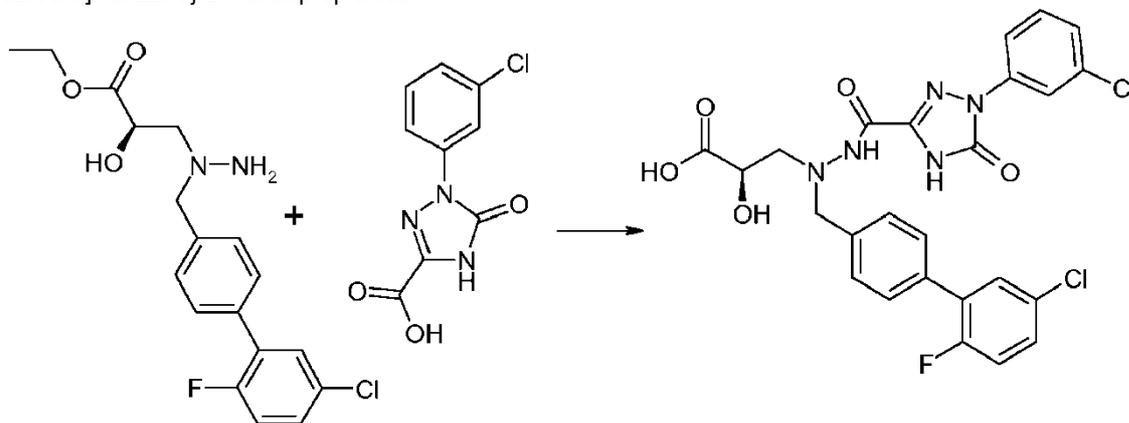
35

5 A una solución de éster etílico del ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (sal de HCl, 4 g, 9.9 mmol) y 1-aliloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ácido (1.7 g, 9.9 mmol) en DMF (30 mL) se añadió PyBOP (5.2 g, 9.9 mmol) y DIPEA (3.2 g, 24.8 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300; se eluyó con PE:EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para dar el Compuesto 1 como un sólido amarillo claro (4.2 g). LC-MS: 534 [M+H]⁺, 536 [(M+2)+H]⁺.



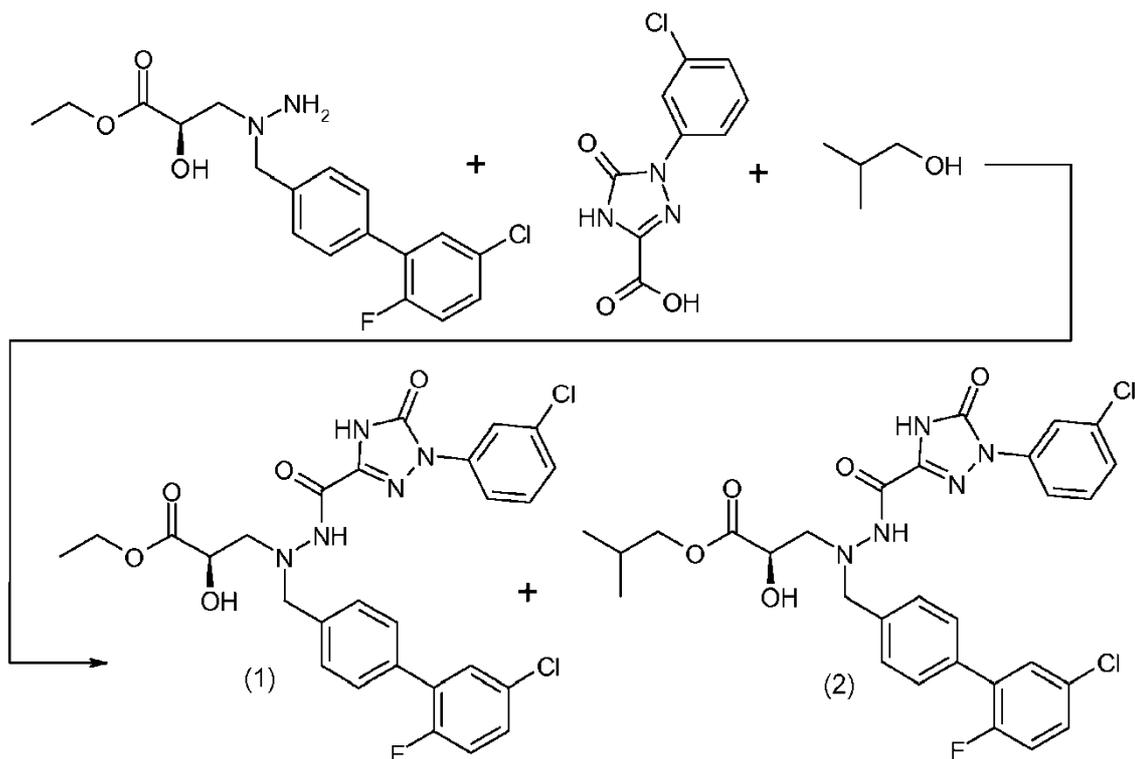
10 A una solución del Compuesto 1 (4.2 g, 7.9 mmol) en THF (20 mL) y agua (5 mL) se añadió LiOH (0.5 g, 11.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, se añadió agua (50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x20 mL). La capa acuosa se acidificó mediante HCl 1N hasta pH 3 y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3.5 g). LC-MS: 506 [M+H]⁺, 508 [(M+2)+H]⁺.

15 Ejemplo 1A: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico



25 El ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (75.8 mg, 316 μmol) y HCTU (131 mg, 316 μmol) fueron combinados en DMF (1.3 mL, 17.2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (105 mg, 287 μmol) y DIPEA (150 μL, 862 μmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (1.0 mL, 17.2 mmol) y se añadió una solución de LiOH 1 M en agua (1.4 mL, 1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (75 mg, pureza del 100%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₀Cl₂FN₅O₅, 560.08; encontrado 559.6.

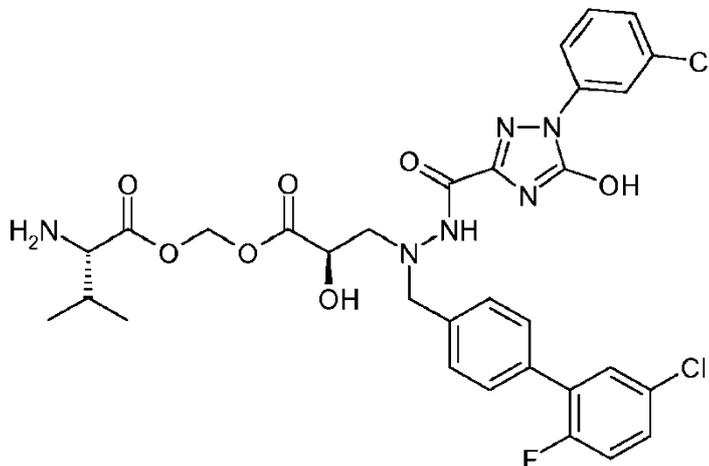
35 Ejemplo 1B y 1C: Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (Compuesto 1) e isobutil éster del ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (Compuesto 2)



5 El ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (27.6 mg, 115 μmol) y HATU (52.5 mg, 138 μmol) fueron agitados en DMA (1.0 mL, 11 mmol) durante 10 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (42.2 mg, 115 μmol) y DIPEA (60.1 μL , 345 μmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2x5 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La mitad del material se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el Compuesto 1 (1.3 mg, pureza del 96%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_5$, 588.11; encontrado 588.4.

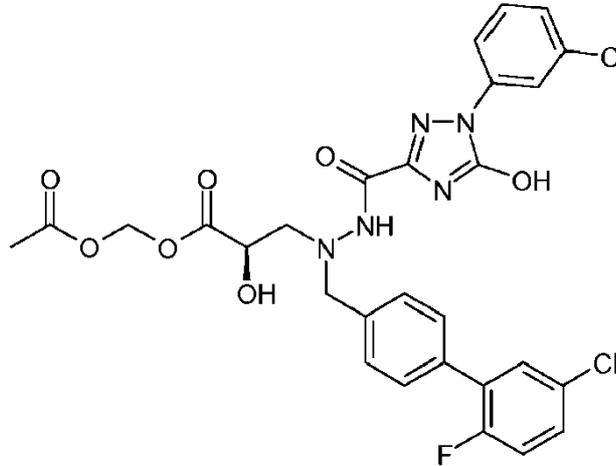
15 La mitad restante del material se combinó con alcohol isobutílico (0.5 mL, 6 mmol) y 4.0 M de HCl en 1,4-dioxano (115 μL , 460 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético al 50% en agua (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el Compuesto 2 (1.8 mg, pureza del 100%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_5$, 616.15; encontrado 616.4.

20 Ejemplo 1D: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenilo)-5-hidroxi-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropioniloximetil éster



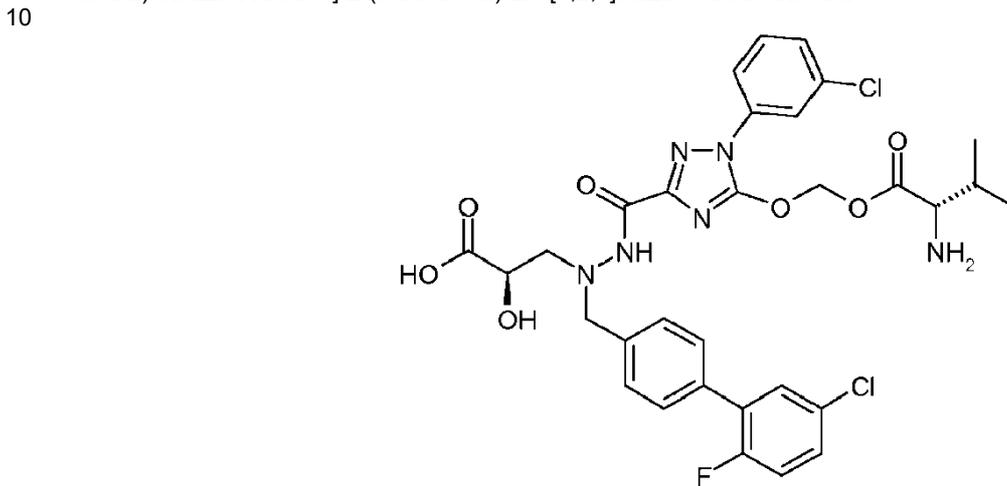
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 1E: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-clorofenil)-5-hidroxi-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil] hidrazino}-2-hidroxi propiónico acetoximetil éster



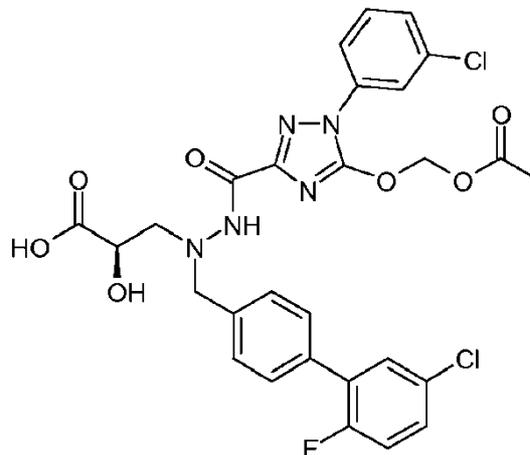
5 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 1F: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 5-(N)-((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4 ilmetil)hidrazinocarbonil]-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil éster



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

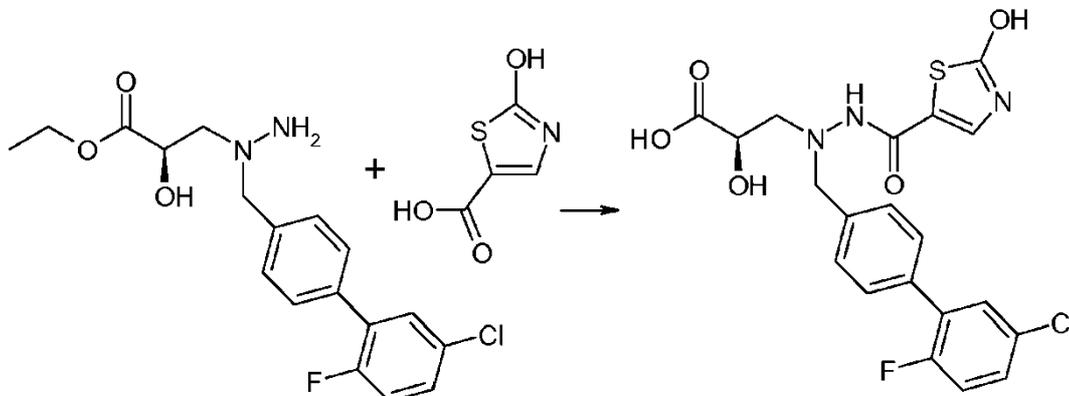
15 Ejemplo 1G: Ácido (R)-3-[N'-[5-Acetometoxi-1-(3-clorofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil) hidrazino]-2-hidroxi propiónico



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

Ejemplo 2A: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxitiazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico

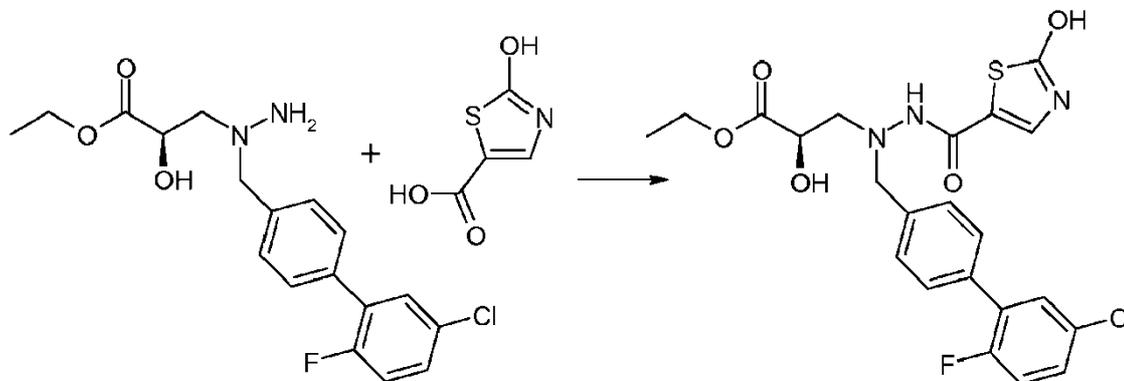
5



Se agitaron ácido 2-hidroxi-5-tiazolcarboxílico (43.5 mg, 0.3 mmol) y HCTU (124 mg, 0.3 mmol) en DMF (1.3 mL, 16.4 mmol) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (100 mg, 0.3 mmol) y DIPEA (142 μ l, 818 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó luego a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (955 μ l, 16.4 mmol). Se añadió una solución de LiOH 1.0 M en agua (1.4 mL, 1.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 horas. La LC/MS mostró la finalización. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (22 mg) en forma de una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₇ClFN₃O₅S, 466.06; encontrado 466.0.

15

Ejemplo 2B: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxitiazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etil éster



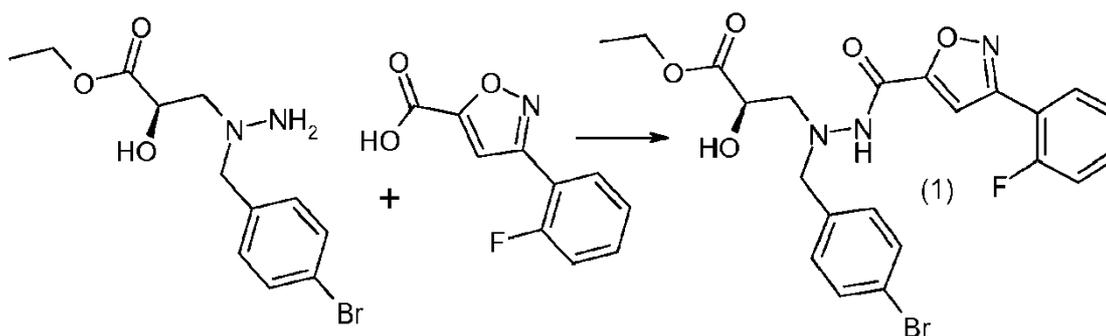
20

Se agitaron ácido 2-hidroxi-5-tiazolcarboxílico (9.0 mg, 62 μ mol) y HATU (28.3 mg, 74 μ mol) en DMA (0.5 mL, 5 mmol) durante 10 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (22.7 mg, 62 μ mol) y DIPEA (32.4 μ L, 186 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en AcOH al 50% en agua (1.5 mL), se filtró, se purificó por HPLC preparativa en fase reversa y se liofilizó para producir el compuesto del título (11.9 mg, pureza del 96%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₁ClFN₃O₅S, 494.09; encontrado 494.4.

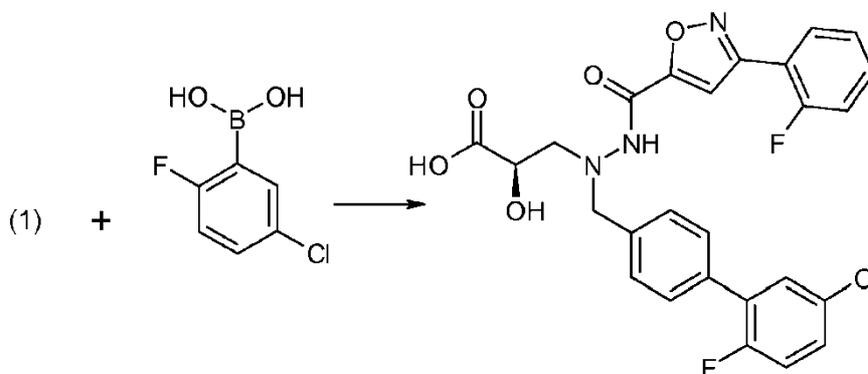
25

Ejemplo 3A: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico

30

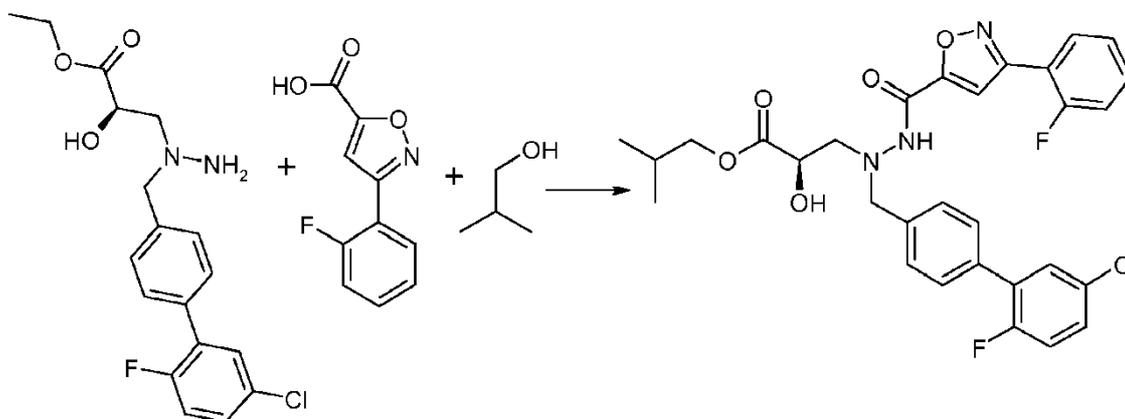


5 Se combinaron el éster etílico del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (580 mg, 1.8 mmol), HCTU (756 mg, 1.8 mmol) y DMF (850 mL, 110 mmol). Después de 15 minutos, se agregaron DIPEA (956 μ L, 5.5 mmol) y ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carboxílico (417 mg, 2.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión y el residuo crudo se purificó (cromatografía en fase reversa) para producir el Compuesto 1 (5695 mg).



10 Compuesto 1 (700 mg, 1 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (273 mg, 1.6 mmol) se combinaron con K_2CO_3 (541 mg, 3.9 mmol), EtOH (4.6 mL, 78.3 mmol), tolueno (13.9 mL, 130 mmol) y agua (1.2 mL, 65.2 mmol). Luego se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (151 mg, 130 μ mol) bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (40 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{19}ClF_2N_3O_6$, 464.09; encontrado 464.0.

Ejemplo 3B: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isobutil éster

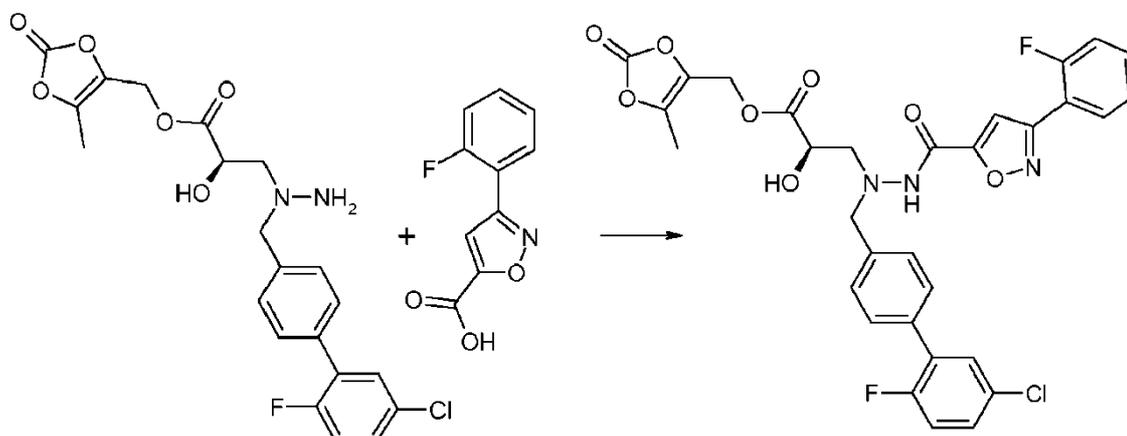


20 Se agitaron ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carboxílico (15.4 mg, 74 μ mol) y HATU (33.9 mg, 89 μ mol) en DMA (0.5 ml, 5 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (27.3 mg, 74 μ mol) y DIPEA (38.9 μ L, 223 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2x2 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se mezcló luego con alcohol isobutílico (0.5 mL, 5 mmol) y HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (93 μ L, 372 μ mol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en

25

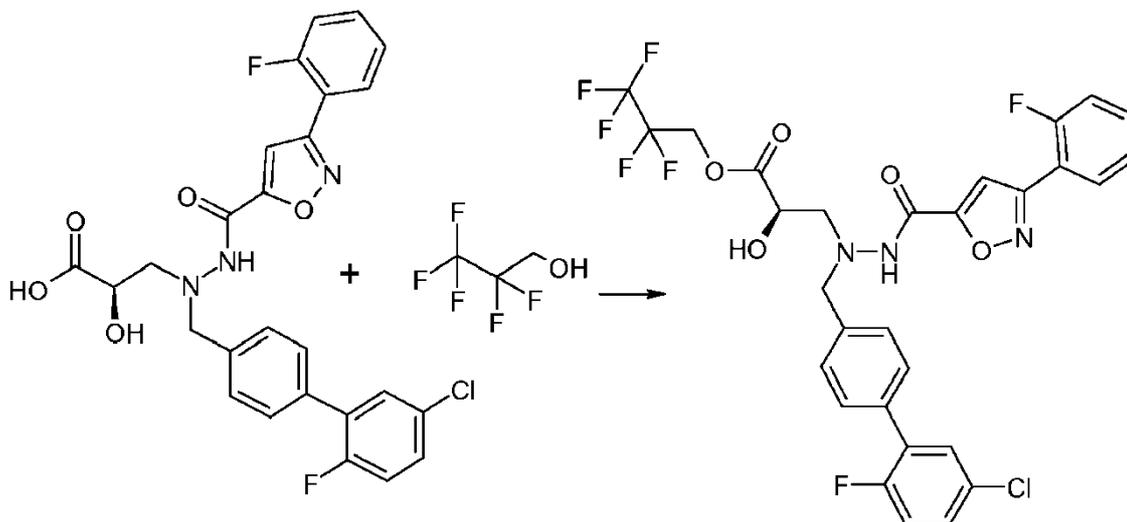
AcOH al 50% en agua (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (1.7 mg, pureza del 100%) como una sal de TFA. MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{28}ClF_2N_3O_5$, 584.17; encontrado 584.4.

- 5 Ejemplo 3C: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico 5-Metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster



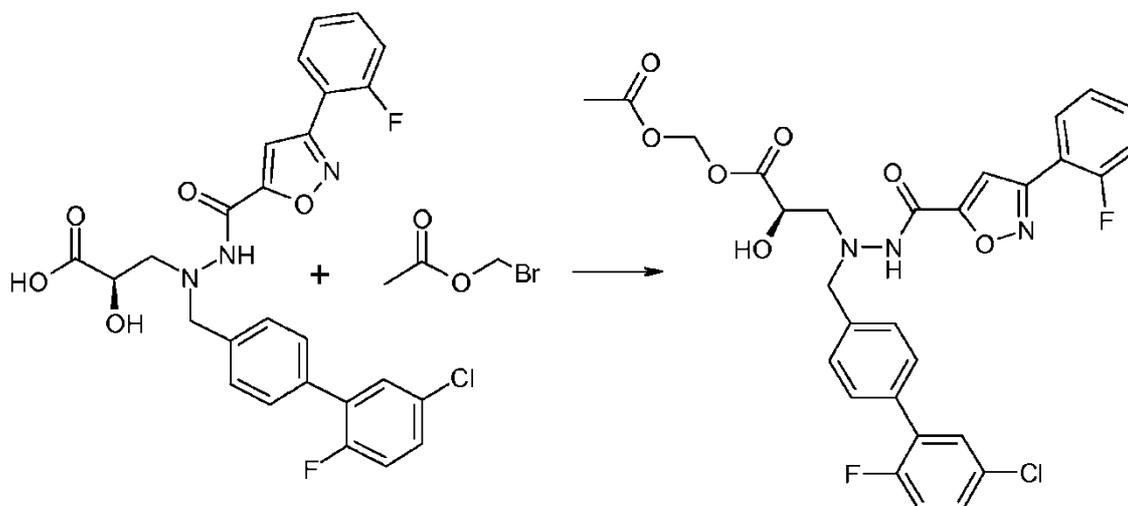
- 10 Se añadió EDCI (92 mg, 480 μ mol) y HOBT (65 mg, 480 μ mol) a una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster (108 mg, 240 μ mol) y ácido 3-(2-fluorofenil) isoxazol-5-carboxílico (50 mg, 240 μ mol) en DMF (20 mL). Se añadió DIPEA (62 mg, 480 μ mol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (2x30 mL) y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58 mg). LC-MS: 640,2 $[M+H]^+$. 1H -RMN: (CDC13) 2.07 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.3 (br, 1H), 4.94-4.86 (m, 2H), 7.24 -6.85 (m, 5 H), 7.97-7.27 (m, 8 H).

- 20 Ejemplo 3D: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico 2,2,3,3,3-pentafluoropropil éster



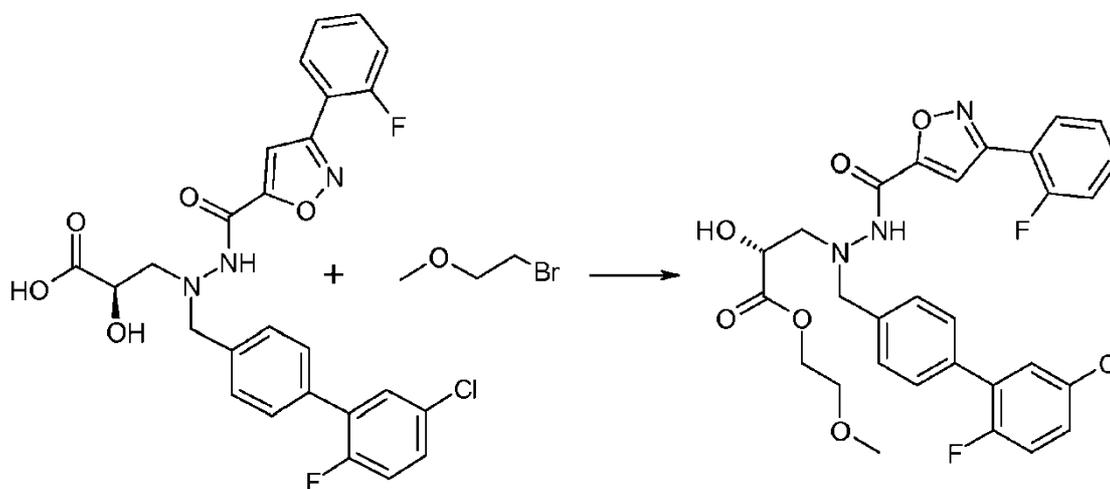
- 25 Una mezcla de ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico (30.0 mg, 57 μ mol), EDC HCl (65.4 mg, 341 μ mol) y el hidrato de HOBT (52.2 mg, 341 μ mol) en DCM (0.5 mL, 8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (45.3 μ L, 455 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (2 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (4.8 mg, pureza 90.2%) como una sal de TFA. MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{21}ClF_7N_3O_5$, 660.11; encontrado 660.3.

- 30 Ejemplo 3E: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico acetoximetil éster



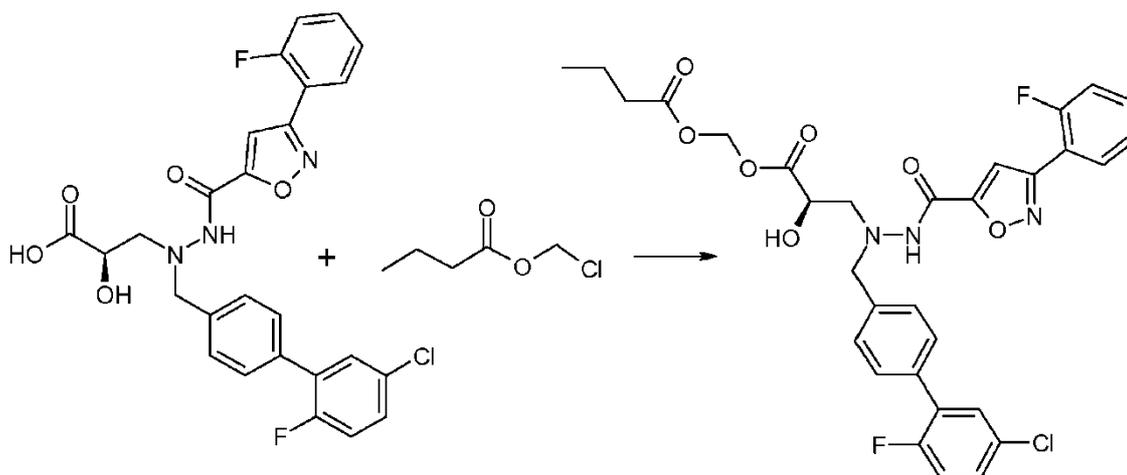
Se añadió acetato de bromometilo (11.9 μL , 121 μmol) a una mezcla de ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico (40.0 mg, 76 μmol) y Et_3N (21.1 μL , 152 μmol) en acetona (1.0 mL, 14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparada en fase reversa. Las fracciones deseadas se congelaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (8.5 mg, pureza 98.5%) como una sal de TFA. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_7$, 600.13; encontrado 600.1.

Ejemplo 3F: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico 2-metoxietil éster



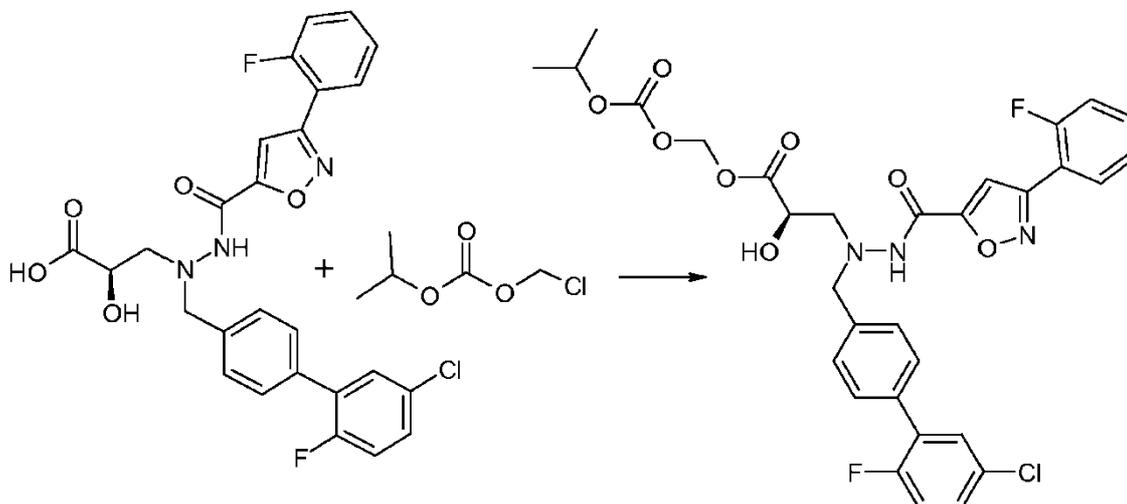
Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (5.7 μL , 0.1 mmol) a una mezcla de ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 38 μmol) y Et_3N (13.2 μL , 0.1 mmol) en acetona (1.0 mL, 14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (10.7 mg, pureza del 95.7%) en forma de una sal de TFA. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_6$, 586.15; encontrado 585.8.

Ejemplo 3G: Ácido butírico éster de (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropioniloximetilo



5 Butirato de clorometilo (11.4 μ L, 0.1 mmol) y NaI (13.6 mg, 0.1 mmol) se combinaron en acetona (0.7 mL, 10 mmol) y se calentaron a 65°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de ácido (R)-3-[(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino]-2-hidroxi
 10 propiónico (16.0 mg, 30 μ mol) disuelto en acetona (0.2 mL) y se trató con Et₃N (8.5 μ L, 61 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (2.0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido amarillento. Este sólido se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase
 15 reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (5.7 mg, pureza del 100%) en forma de un sólido blanco sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₈ClF₂N₃O₇, 628.16; encontrado 628.

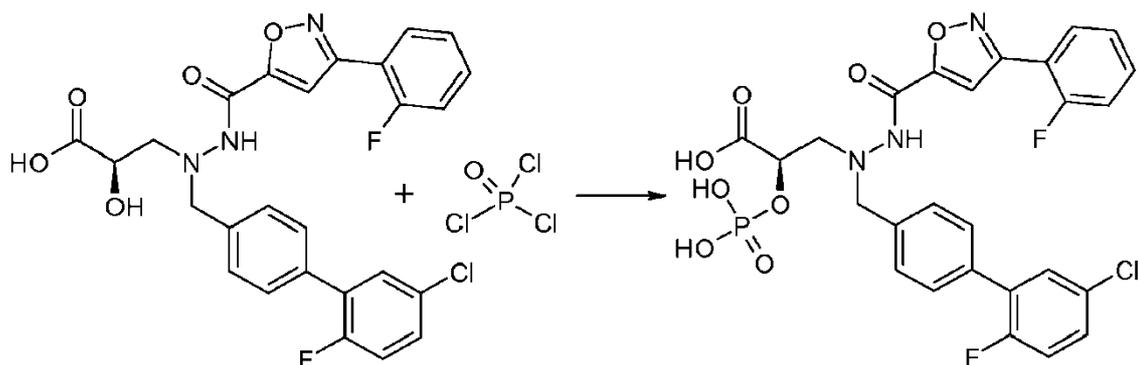
15 Ejemplo 3H: Ácido (R)-3-[(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino]-2-hidroxi
 15 propiónico isopropoxycarboniloximetil éster



20 Se combinaron isopropilcarbonato de clorometilo (17.3 mg, 114 μ mol) y NaI 17.0 mg, 114 μ mol) en acetona (1.0 mL, 14 mmol) y se calentaron a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de ácido (R)-3-[(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino]-2-hidroxi
 25 propiónico (20.0 mg, 38 μ mol) disuelto en acetona (1.0 mL) y se trató con Et₃N (10.6 μ L, 76 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (2.0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. El producto se liofilizó y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (1.8 mg, pureza del 100%). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₂₈ClF₂N₃O₈, 644.15; encontrado 644.1.

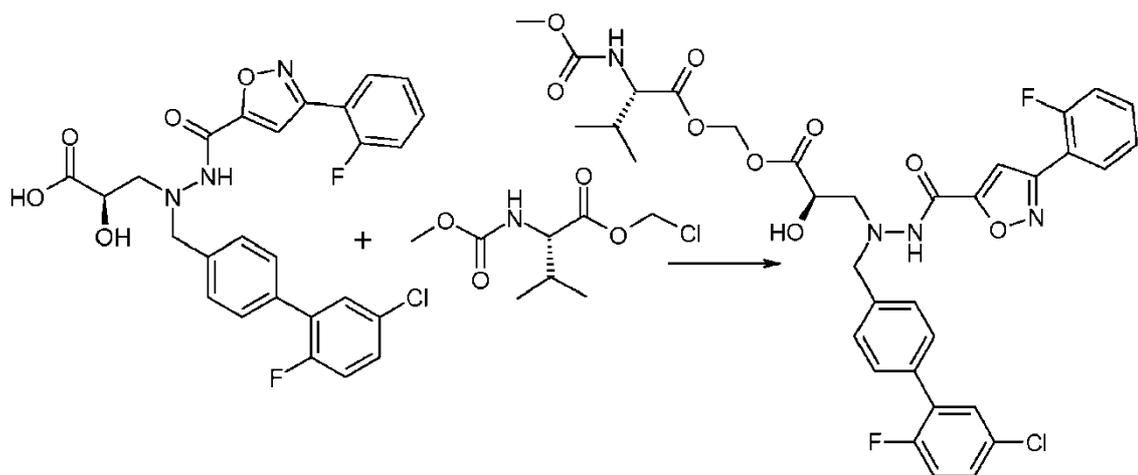
30 Ejemplo 3I: Ácido (R)-3-[(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino]-2-fosfonooxi
 30 propiónico

30



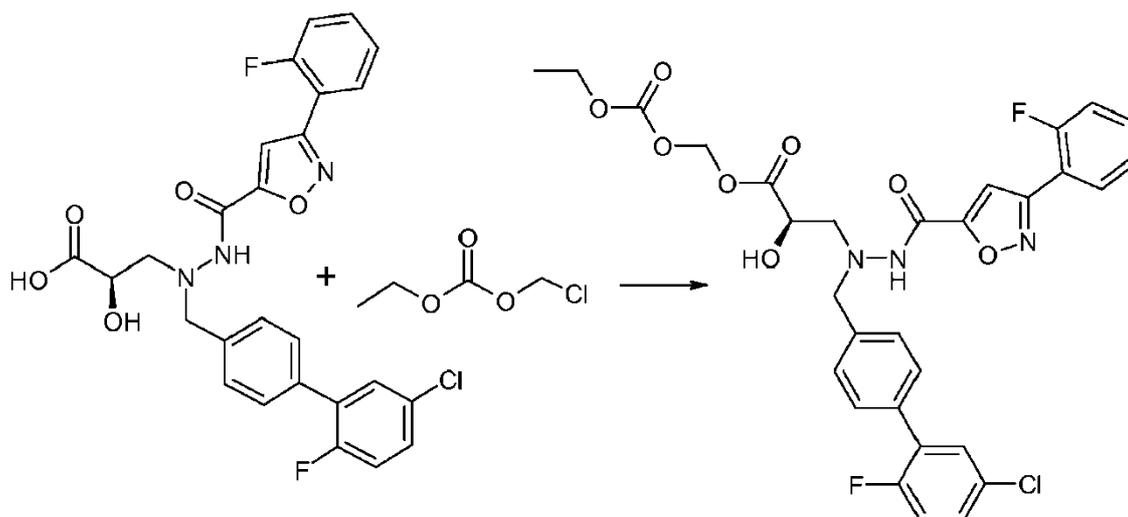
Se combinó ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxi
 5 hidroxi
 y el residuo se disolvió en piridina (20 μ l, 250 μ mol). La solución resultante se añadió a una solución de cloruro de fosforilo (19 μ l, 0.2 mmol) en acetona (67 μ l, 0.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (80 μ l, 1.4 mmol). Luego se añadió una solución de LiOH 1.0 M en agua (1.4 mL, 1.4 mmol) hasta que el pH alcanzó ~12. La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (5 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₁ClF₂N₃O₈P, 608.07; encontrado 608.0.

Ejemplo 3J: Ácido (S)-2-Metoxicarbonilamino-3-metilbirílico (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxi
 15 propioniloximetil éster



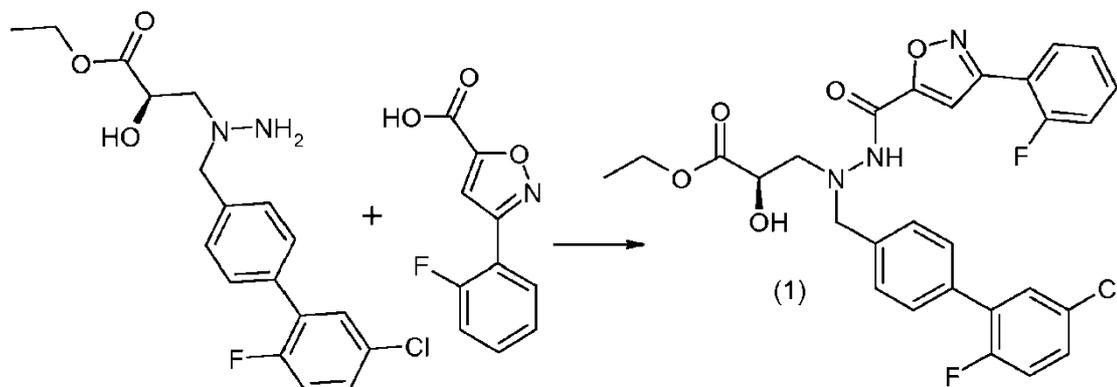
A una solución de ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxi
 20 hidroxi
 se añadió 2,6-lutidina (407 mg, 3.8 mmol), éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutílico (170 mg, 760 μ mol) y NaI (114 mg, 760 μ mol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con NaCl acuoso saturado (2x20 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 4/1~1/2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg). LC-MS: 714,8 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CD₃OD-d₄): δ 0.91 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 2.05-2.13 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.08 (m, 1 H), 4.23-4.25 (m, 2 H), 4.66-4.48 (m, 1 H), 5.79-5.86 (m, 2 H), 7.15-7.26 (m, 1 H), 7.24-7.55 (m, 10 H), 7.97-7.95 (m, 1 H).

Ejemplo 3K: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxi
 30 propioniloximetil éster

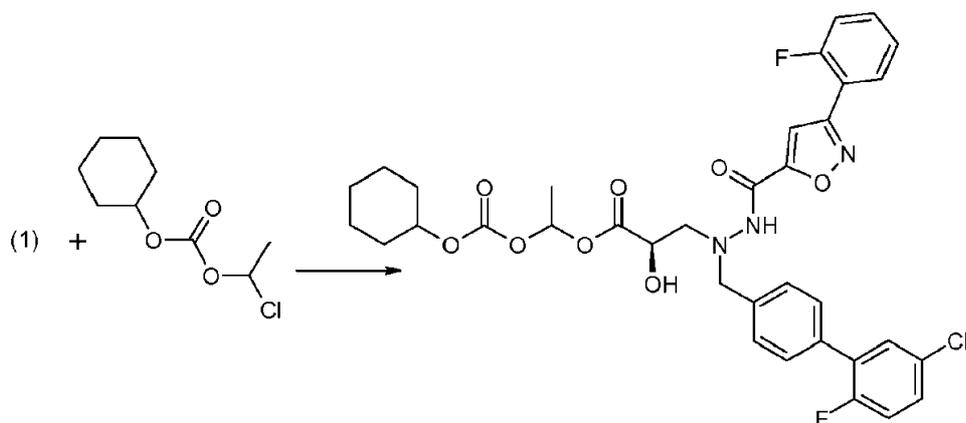


Se añadió 2,6-lutidina (407 mg, 3.8 mmol) a una solución de ácido (R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 380 μmol), éster etílico del éster clorometílico del ácido carbónico (105 mg, 760 μmol) y NaI (114 mg, 760 μmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN- H_2O (TFA al 0.1%); Gradiente 60-70) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56 mg). LC-MS: 630.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN: ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 1.24 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.30-3.33 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 4H), 4.45 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.78 (br, 2H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.57-7.29 (m, 10H), 7.92-7.95 (m, 1H).

Ejemplo 3L: Ácido (R)-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil]hidrazino}-2-hidroxiopropiónico 1-Ciclohexiloxicarboniloxietil éster

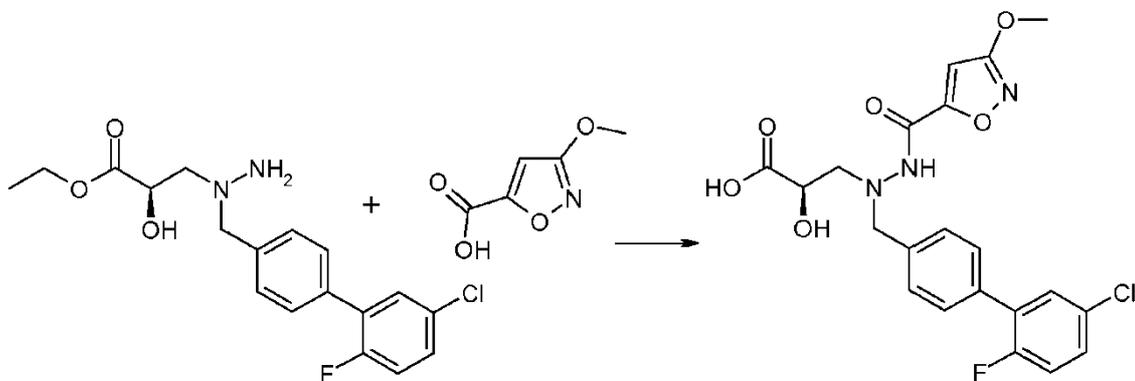


A una solución de éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (1.5 g, 3.7 mmol), EDC (928 mg, 4.8 mmol), HOBt (653 mg, 4.8 mmol) y ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-carboxílico (848 mg, 4.1 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DIPEA (1.9 mL, 11.2 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con HCl acuoso 0.5N (10 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y NaCl acuoso saturado (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc, 10:1~3:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido (1.4 g). LC-MS: 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5 A una solución del Compuesto 1 (1.4 g, 2.5 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió una solución de LiOH·H₂O (317 mg, 7.6 mmol) en agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar un sólido amarillo (1.2 g). LC-MS: 528 [M+H]⁺. El sólido amarillo (400 mg, 760 μmol) se disolvió en 2,6-lutidina (814 mg, 7.6 mmol) y se añadió ácido 1-cloroetil éster ciclohexil éster del ácido carbónico (1.6 g, 7.6 mmol). El vial se selló y la mezcla resultante se irradió luego durante 30 minutos a 90°C con irradiación de microondas. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso saturado (10 mL) y NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc, 10:1~2:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg). LC-MS: 698 [M+H]⁺. ¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ 1.28-1.37 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.60 (t, 0.5H), 6.80 (t, 0.5H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H) 7.36-7.41 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 5H), 7.85 (s, 0.5H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.15 (s, 0.5H).

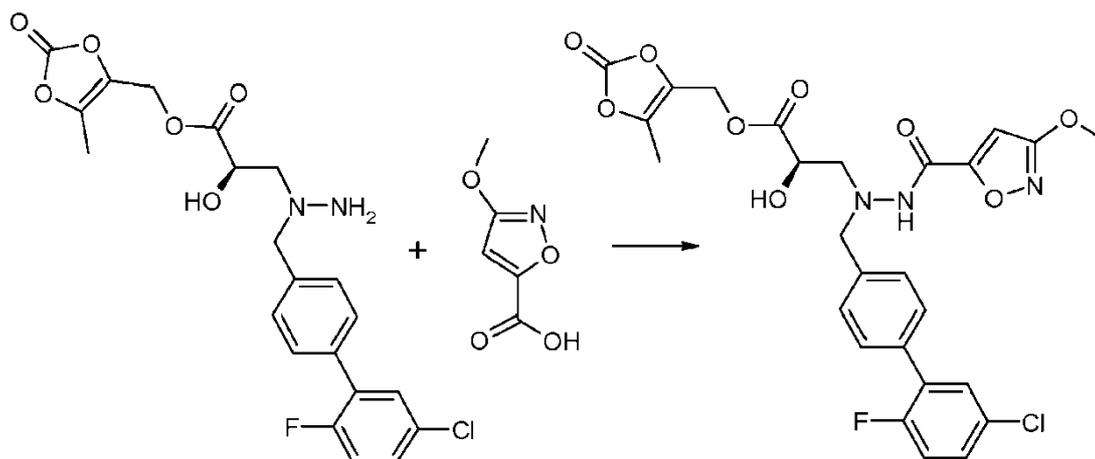
15 Ejemplo 4A: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



20 A una mezcla de ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico (140 mg, 1.0 mmol) y HATU (373 mg, 1.0 mmol) en DMF (5.0 mL, 64 mmol) se añadió éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (300.0 mg, 1.0 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se completó la reacción. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (10.0 mL) y agua (3.0 mL).

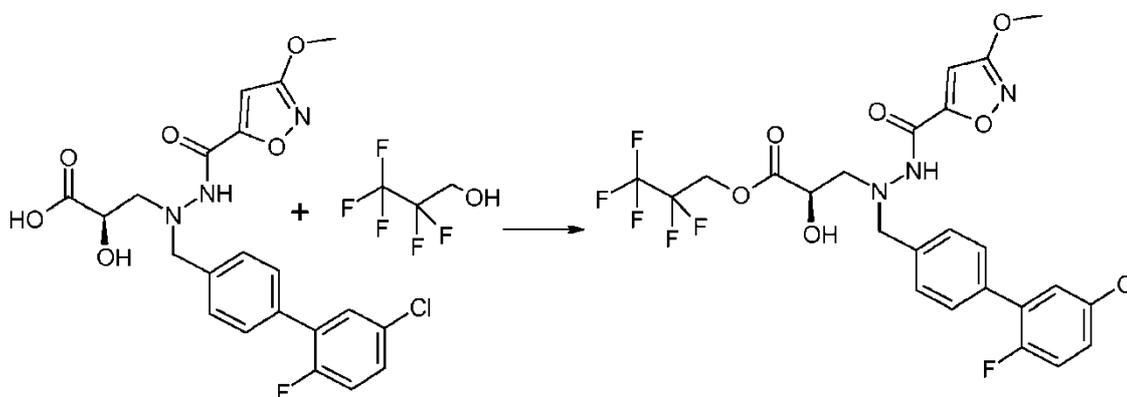
25 La capa orgánica se lavó con agua (2x3.0 mL), NaCl acuoso saturado (3.0 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite amarillento. El aceite se purificó por cromatografía instantánea (columna apiladora de 2x4 g, EtOAc al 0-100%/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar un aceite ligeramente amarillento. El residuo oleoso se trató luego con una mezcla de MeOH (5.0 mL, 120 mmol) y agua (1.0 mL, 56 mmol). Se añadió monohidrato de LiOH (68.6 mg, 1.6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró. El residuo se trató con EtOAc (10.0 mL) y se acidificó con HCl 1N hasta pH ~3. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x3.0 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (289.7 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₆, 464.09; encontrado 464.0.

35 Ejemplo 4B: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metilo-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster



5 Se añadió EDCI (169 mg, 880 μmol) y HOBt (119 mg, 880 μmol) a una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster (200 mg, 440 μmol) y ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (63 mg, 440 μmol) en DMF (10 mL). Se añadió DIPEA (114 mg, 880 μmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (2x30 mL) y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc=1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg). LC-MS: 576.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN: (DMSO- d_6) 2.14 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.17-4.11 (m, 2 H), 4.31 (br, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 5.57 (br, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 7.57-7.34 (m, 7 H), 10.07 (s, 1 H).

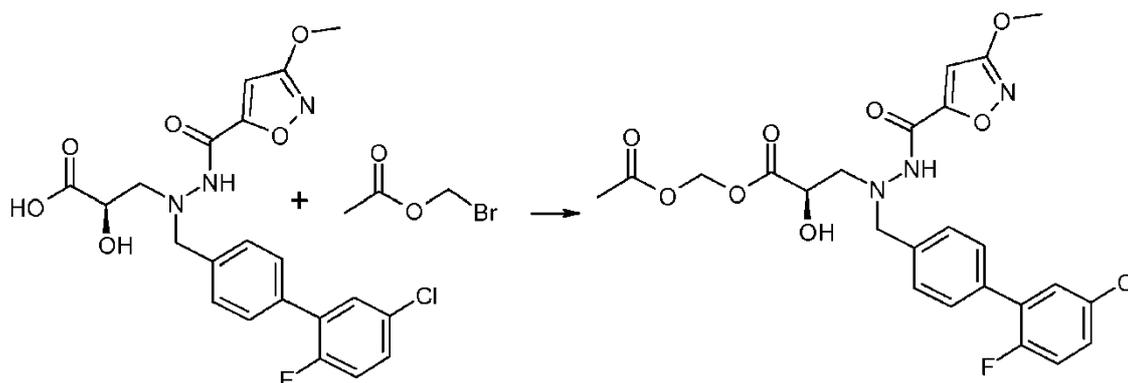
10 Ejemplo 4C: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2,2,3,3,3-pentafluoropropil éster



15 Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20 mg, 43 μmol), EDC (40.16 mg, 0.2587 mmol) e hidrato de HOBt (39.62 mg, 0.2587 mmol) se combinaron en DCM (0.5 mL, 8 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (51.8 mg, 345 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche para producir el compuesto del título (5.9 mg, pureza del 100%) como una sal de TFA. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_6$, 596.09; encontrado 596.

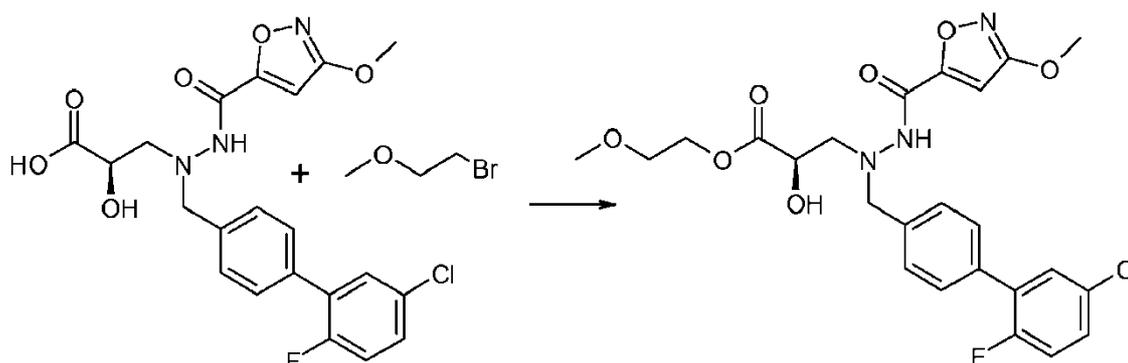
20 Ejemplo 4D: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico acetilmetil éster

25



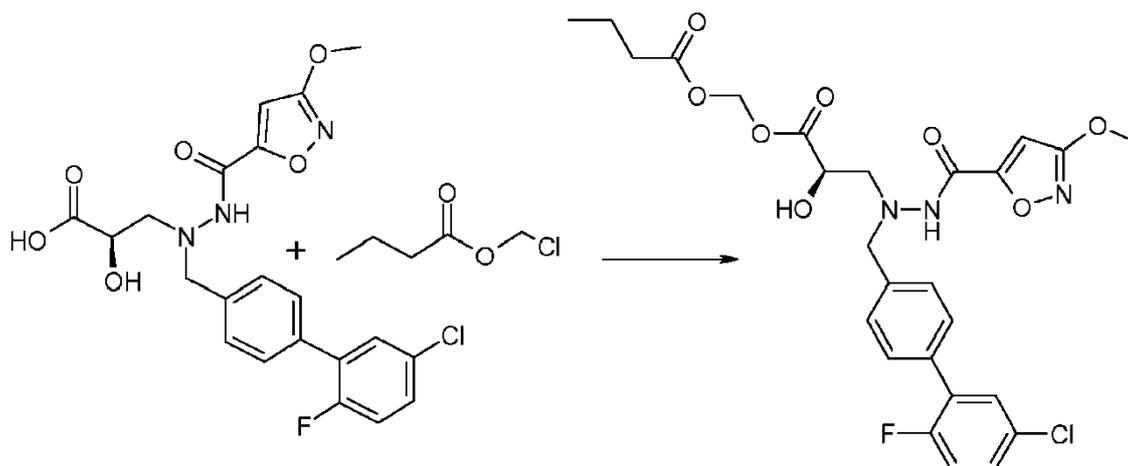
5 A una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (40.0 mg, 0.1 mmol) en acetona (1.0 mL, 14 mmol) se añadió acetato de bromometilo (16.9 μ L, 172 μ mol) seguido de Et₃N (24.0 μ L, 172 μ mol) y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos. La reacción se detuvo con AcOH (19.6 μ L, 345 μ mol) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (3 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron. El sólido se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título (14.3 mg, pureza del 97.8%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃ClFN₃O₈, 536.12; encontrado 536.2.

Ejemplo 4E: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-metoxi-etil éster



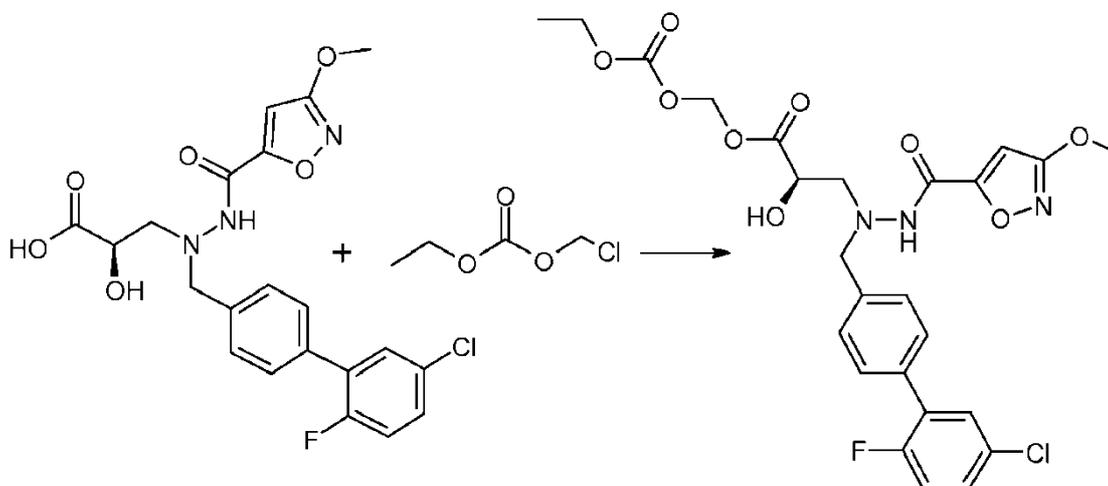
15 Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (12.2 μ L, 129 μ mol) a una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 43 μ mol) y DIPEA (45.1 μ L, 259 μ mol) en acetona (1.0 mL, 14 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 4 horas. Se añadió NaI (19.4 mg, 129 μ mol) y la reacción se controló durante 2 horas. Se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (3 eq.), DIEA (4 eq.) y NaI (3 eq.) adicionales y el calentamiento continuó durante la noche. Se añadieron 1-bromo-2-metoxietano adicional (3 eq.), NaI (3 eq.) y DIEA (3 eq.) y el calentamiento continuó durante la noche. La mezcla se concentró luego, y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (2.6 mg, pureza 99%). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅ClFN₃O₇, 522.14; encontrado 522.4.

25 Ejemplo 4F: Ácido butírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



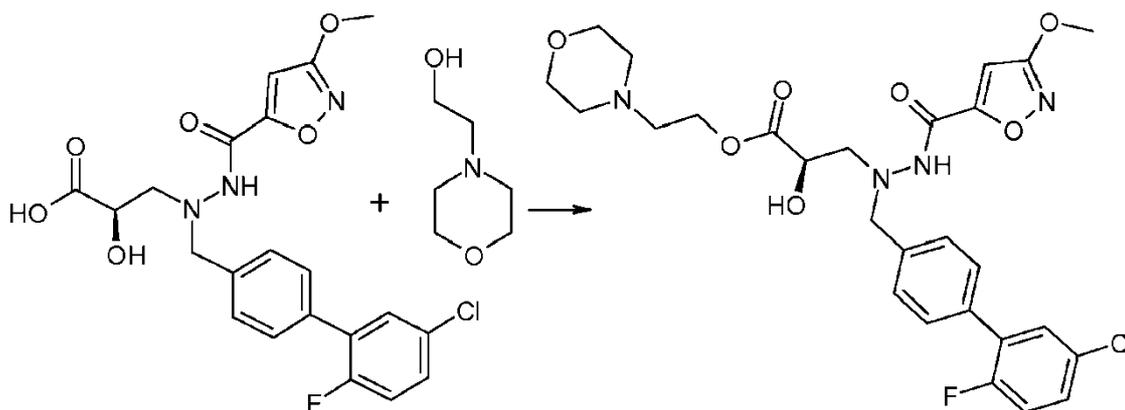
Una mezcla de butirato de clorometilo (16.2 μL , 129 μmol) y NaI (19.4 mg, 129 μmol) en acetona (0.7 mL, 10 mmol) se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se añadió una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg) y DIPEA (15.0 μL , 0.1 mmol) en acetona (0.3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (2.0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en ácido acético (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (6.5 mg, pureza del 100%). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_8$, 564.15; encontrado 564.

Ejemplo 4G: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etoxicarboniloximetil éster



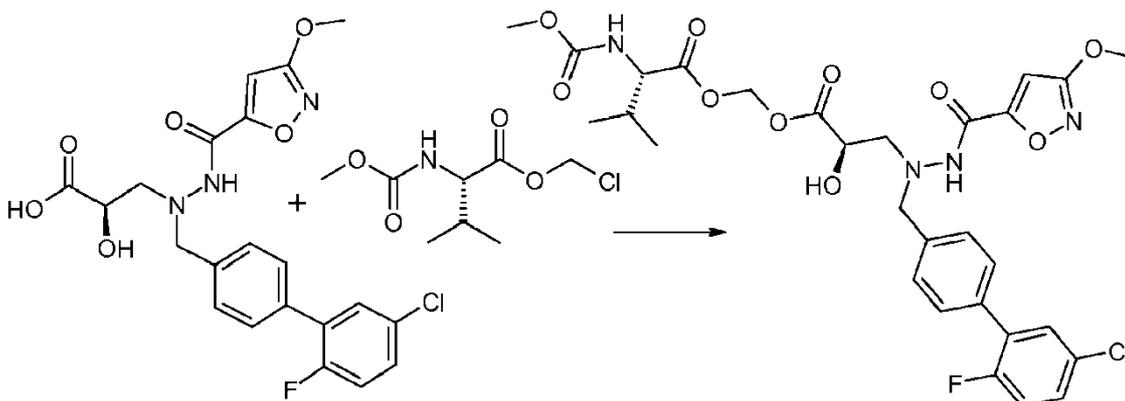
Una mezcla de clorometil carbonato de etilo (17.9 mg, 129 μmol) y NaI (19.4 mg, 129 μmol) en acetona (0.7 mL, 10 mmol) se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se añadió una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg) y DIPEA (15.0 μL , 0.1 mmol) en acetona (0.3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (2.0 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en ácido acético (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (5.8 mg, pureza del 94%). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_9$, 566.13; encontrado 566.

Ejemplo 4H: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-Morfolino-4-iletíl éster



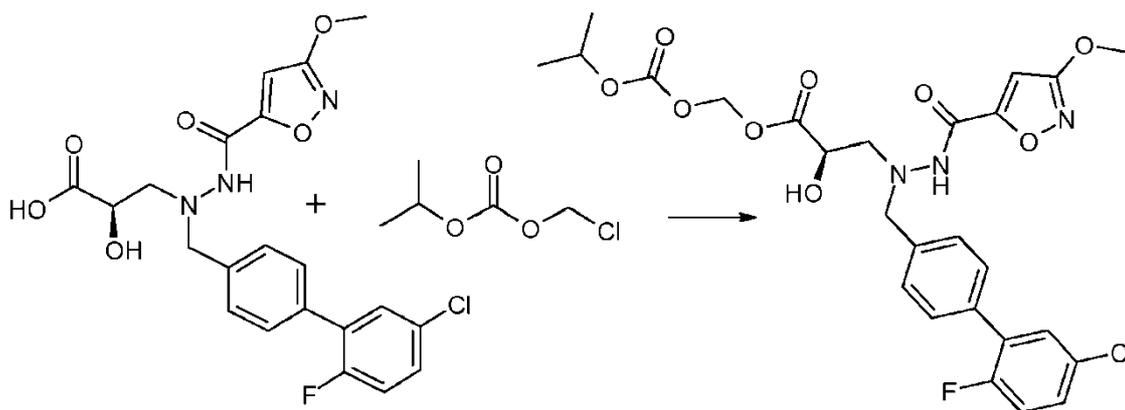
5 Una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 43 μ mol), EDC (45.8 μ l, 259 μ mol) y HOBt hidrato (39.6 mg, 259 μ mol) en DCM (0.5 mL, 8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-morfolinetanol (41.8 μ L, 345 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (14.1 mg) como una sal de TFA. MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{30}ClFN_4O_7$, 577.18; encontrado 577.

10 Ejemplo 4I: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



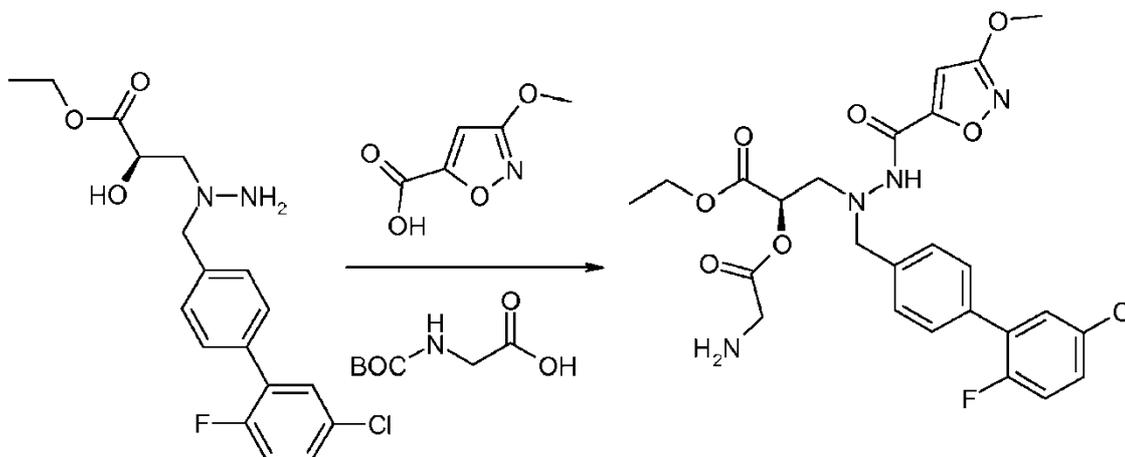
15 Una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 430 μ mol), éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (193 mg, 860 μ mol), NaI (129 mg, 860 μ mol) y piridina (136 mg, 1.7 mmol) en DMF (5.0 mL) se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se vertió luego en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=1:1) para producir el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (7 mg). LC-MS: 651.1 $[M+H]^+$. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 0.95-0.97 (m, 6H), 2.06-2.14 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08-4.11 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.78-5.91 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 5H).

25 Ejemplo 4J: Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isopropoxycarboniloximetil éster



Una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 430 μmol), isopropilcarbonato de clorometilo (132 mg, 860 μmol), NaI (129 mg, 860 μmol) y piridina (136 mg, 1.7 mmol) en DMF (5.0 mL) se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se vertió luego en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc=1:1) para producir el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (10 mg). LC-MS: 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1.28 (d, J = 6Hz, 6H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.78-5.91 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.22-7.18 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 5H).

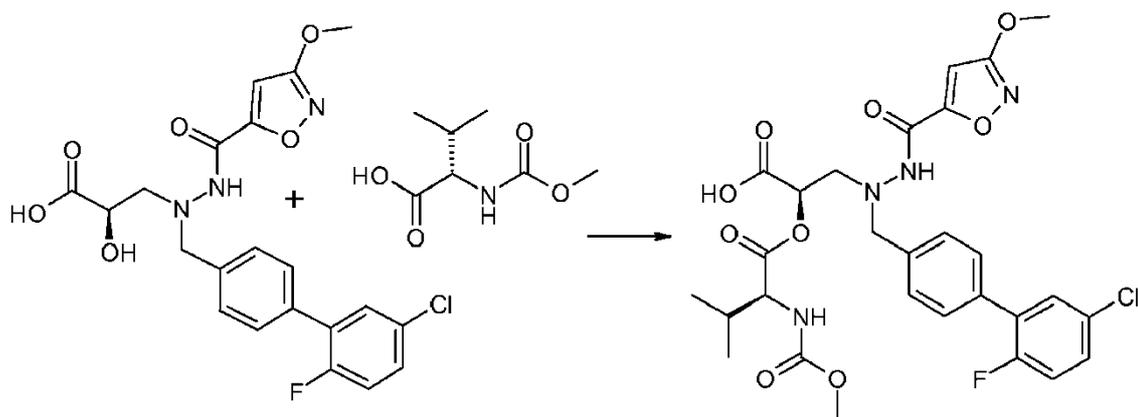
Ejemplo 4K: Ácido (R)-2-(2-Aminoacetoxi)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino] propiónico etil éster



A una mezcla de éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (300.0 mg, 818 μmol) y ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico (140.4 mg, 981 μmol) en DMF (4.0 mL, 52 mmol) a temperatura ambiente se añadió HATU (373.2 mg, 981 μmol) y DIPEA (427 μL , 2.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (10.0 mL) y agua (2.0 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2x2.0 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento. El aceite se purificó por cromatografía instantánea (columna apiladora de 2x4 g, EtOAc al 0-100%/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir un aceite incoloro.

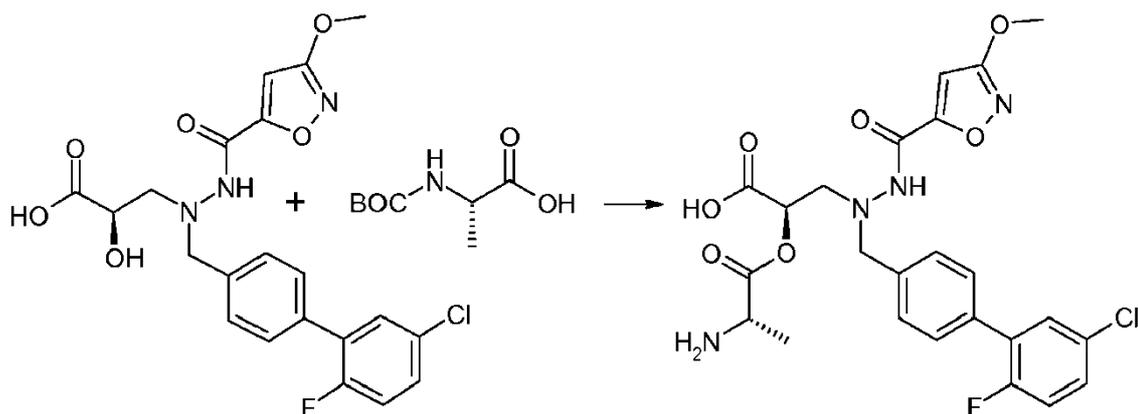
El aceite (28.8 mg, 58.5 μmol) se combinó con DIPEA (30.6 μL , 176 μmol) y se agregó a una mezcla de N- α -(t-butoxicarbonil)glicina (12.3 mg, 70.2 μmol) y HATU (26.7 mg, 70.2 μmol) en DMF (0.5 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc (10.0 mL) y agua (2.0 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento claro. El residuo oleoso se disolvió luego en DCM (0.2 mL) y se trató con HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se evaporó junto con EtOAc (3x2.0 mL) para producir un sólido blanco. El sólido se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA sólida blanca (8 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_7$, 549.15; encontrado 549.

35



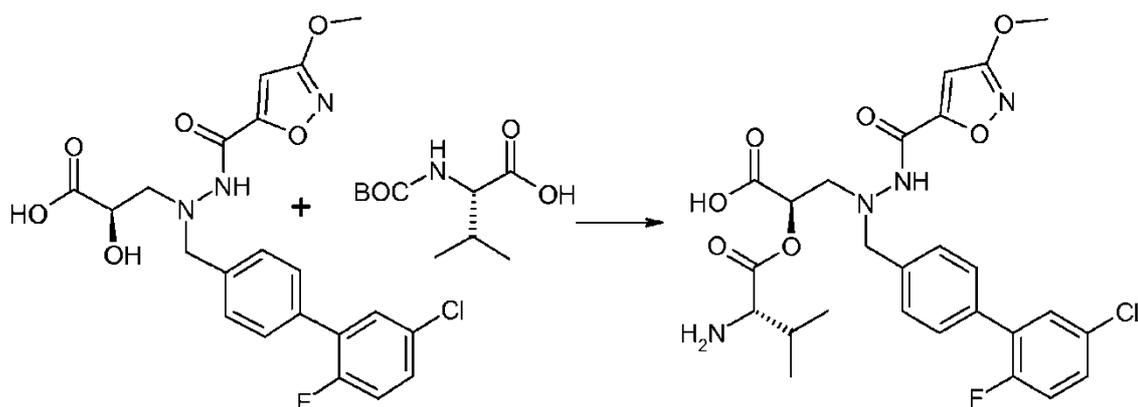
5 Se agitaron ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (5.7 mg, 32.3 μmol) y HATU (12.3 mg, 32.3 μmol) en DMA (1.0 mL, 11 mmol) durante 15 minutos. Se añadieron ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.0 mg, 21.6 μmol) y DIPEA (11.3 μL , 64.7 μmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (2.7 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_9$, 621.17; encontrado 621.3.

10 Ejemplo 4O: Ácido (S)-2-Aminopropiónico (R)-1-Carboxi-2-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]etil éster



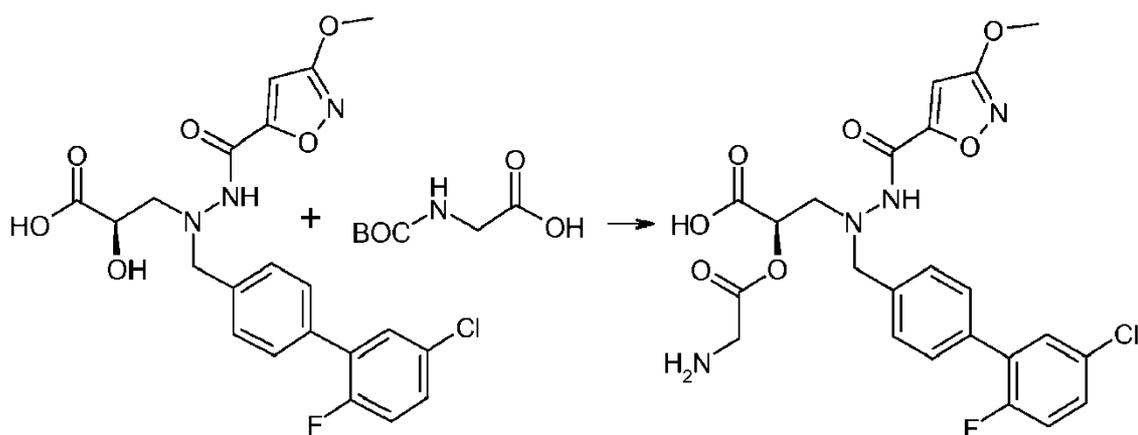
15 Se agitaron ácido (S)-2-t-butoxicarbonilaminopropiónico (12.2 mg, 64.7 μmol) y HATU (24.6 mg, 64.7 μmol) en DMA (1.0 mL, 11 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 43.1 μmol) y DIPEA (22.5 μL , 129 μmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. Se añadió HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) y la mezcla resultante se dejó reposar durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (3.9 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_7$, 535.13; encontrado 535.4.

25 Ejemplo 4P: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]etil éster



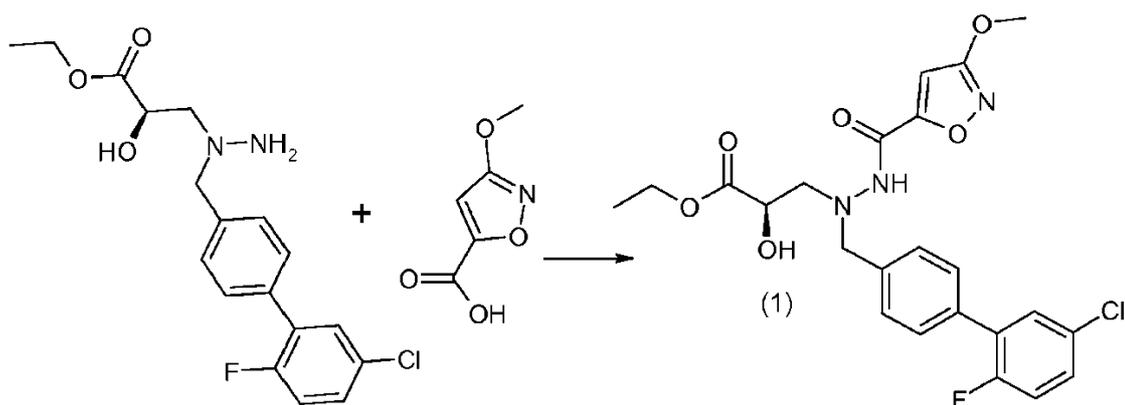
Se agitaron N-(t-butoxicarbonil)-L-valina (14.0 mg, 64.7 μ mol) y HATU (24.6 mg, 64.7 μ mol) en DMA (1.0 mL, 11 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 43.1 μ mol) y DIPEA (22.5 μ L, 129 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. Se añadió HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) y la mezcla resultante se dejó reposar durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (3.5 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₈ClFN₄O₇, 563.16; encontrado 563.4.

Ejemplo 40: Ácido (R)-2-(2-Aminoacetoxi)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]propiónico

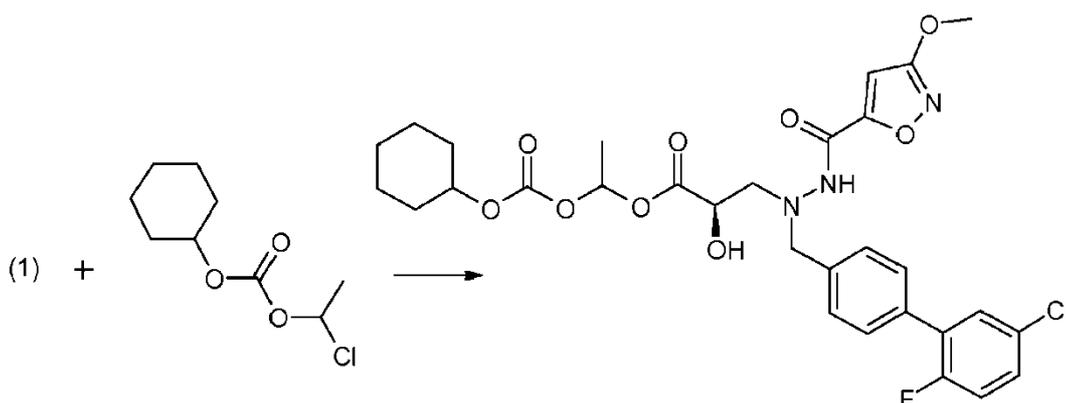


Se agitaron N- α -(t-butoxicarbonil)glicina (11.3 mg, 64.7 μ mol) y HATU (24.6 mg, 64.7 μ mol) en DMA (1.0 mL, 11 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 43.1 μ mol) y DIPEA (22.5 μ L, 129 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. Se añadió HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) y la mezcla resultante se dejó reposar durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (5.8 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂ClFN₄O₇, 521.12; encontrado 521.6.

Ejemplo 4R: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 1-ciclohexiloxycarboniloxietil éster

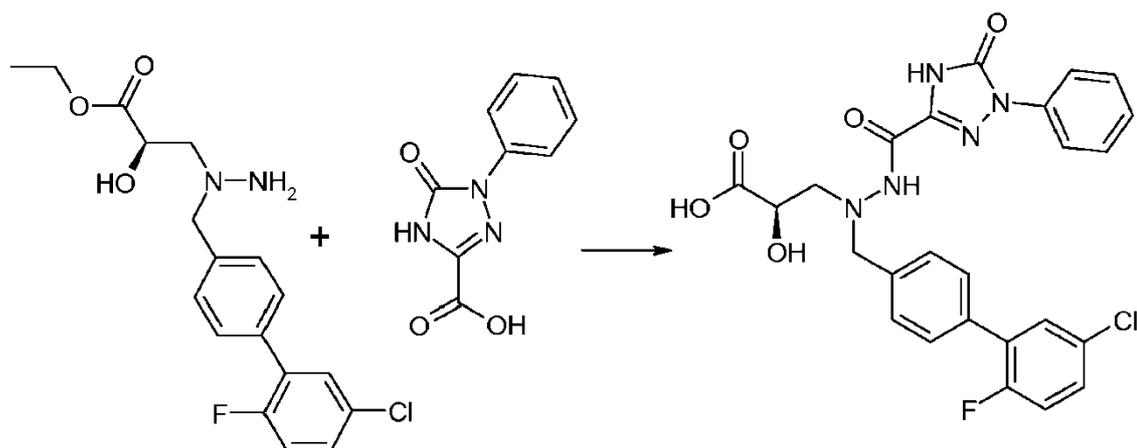


A una solución del compuesto ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico éster etílico (1.2 g, 3.0 mmol), EDC (742 mg, 3.9 mmol), HOBt (523 mg, 3.9 mmol) y ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (468 mg, 3.3 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DIPEA (1.48 mL, 8.9 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con HCl acuoso 0.5N (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y NaCl acuoso saturado (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc, 10: 1~3:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido (970 mg). LC-MS: [M+H]⁺: 492.



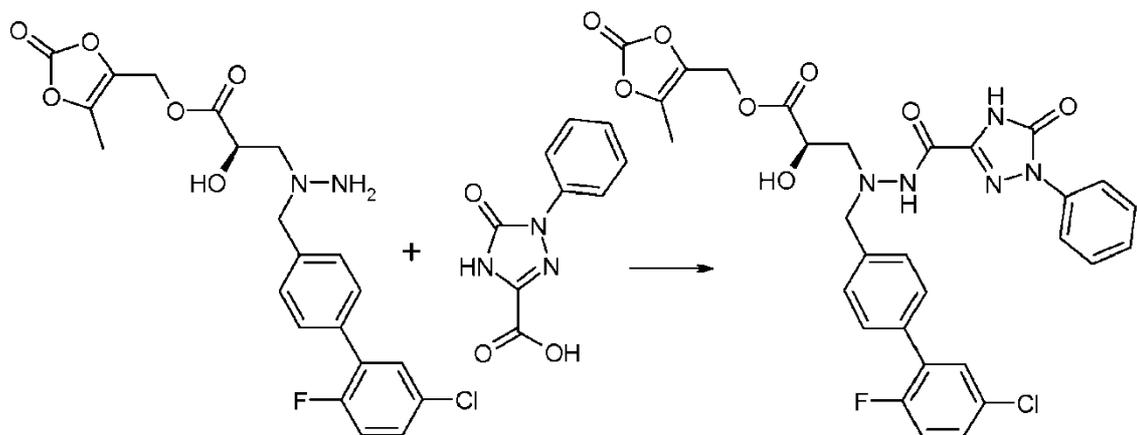
A una solución del Compuesto 1 (970 mg, 2.0 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió una solución de LiOH·H₂O (248 mg, 5.9 mmol) en agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido amarillo (780 mg). LC-MS: 464 [M+H]⁺. El sólido amarillo (200 mg, 430 μmol) se disolvió en 2,6-lutidina (460 mg, 4.3 mmol) y se añadió ácido carbónico 1-cloro-etil éster ciclohexil éster (888 mg, 4.3 mmol). El vial se selló y la mezcla resultante se irradió luego durante 30 minutos a 90°C con irradiación de microondas. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 0.5N (4x5 mL) y NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gemini-C18, 150x21.2 mm, 5μ, MeCN-H₂O (TFA al 0.1%); de 43% a 43%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg). LC-MS: 634 [M+H]⁺, 1H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ 1.28-1.37 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.19-4.20 (m, 2H), 4.38-4.50 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 4H).

Ejemplo 5A: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2- hidropropiónico



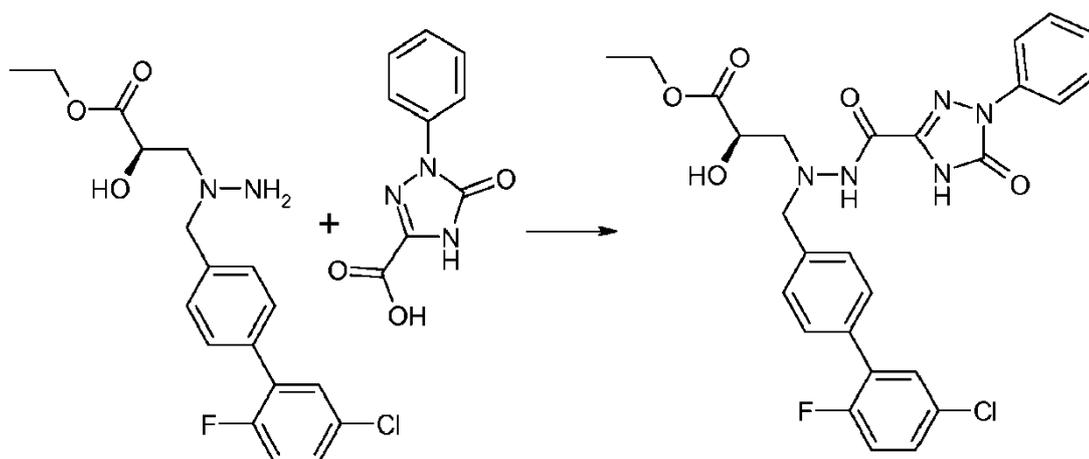
El ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (56.4 mg, 275 μmol) se combinó con HCTU (154 mg, 371 μmol) en DMF (852 μL , 11 mmol) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (72 μL , 413 μmol) y etil éster del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (50 mg, 0.1 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron EtOH (402 μL , 6.9 mmol) y LiOH 1 M en agua (1.1 mL, 1.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (39.8 mg, pureza del 100%). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 526.12; encontrado 526.0.

Ejemplo 5B: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster



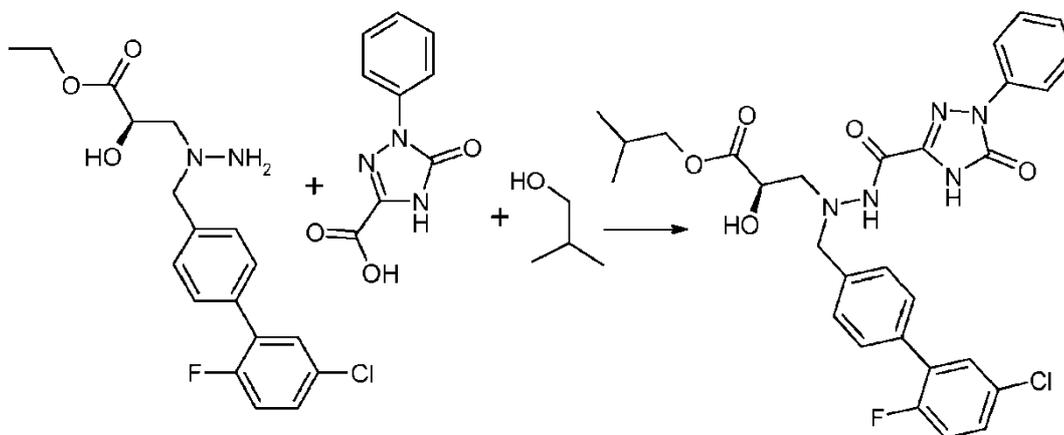
Se agregaron EDC (127 mg, 660 μmol) y HOBt (89 mg, 660 μmol) a una solución de ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico (150 mg, 330 μmol) y ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster (68 mg, 330 μmol) en DMF (10 mL). Se añadió DIPEA (86 mg, 660 μmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó luego con NaCl acuoso saturado (2x30 mL) y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67 mg). LC-MS: 638.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.13 (s, 3 H), 3.31-3.16 (m, 2 H), 4.18-4.21 (q, 2 H), 4.35 (br, 1 H), 4.98 -5.01 (m, 2 H), 5.54 (br, 1 H), 7.26-7.90 (m, 12 H), 9.98 (s, 1 H), 12.74 (s, 1 H).

Ejemplo 5C: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etil éster



5 Se combinó ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (89.5 mg, 436 μmol) con HCTU (244 mg, 589 μmol) en DMF (1.0 mL, 13 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (80.0 mg, 0.2 mmol) y DIPEA (0.1 mL, 0.7 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (10.0 mL) y se lavó con agua (3.0 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (2x3.0 mL) y NaCl acuoso saturado (3.0 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un color amarillento sólido. Una porción (20 mg) del sólido se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (1.6 mg, pureza del 100%). MS m/z [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 554.15; encontrado 554.4.

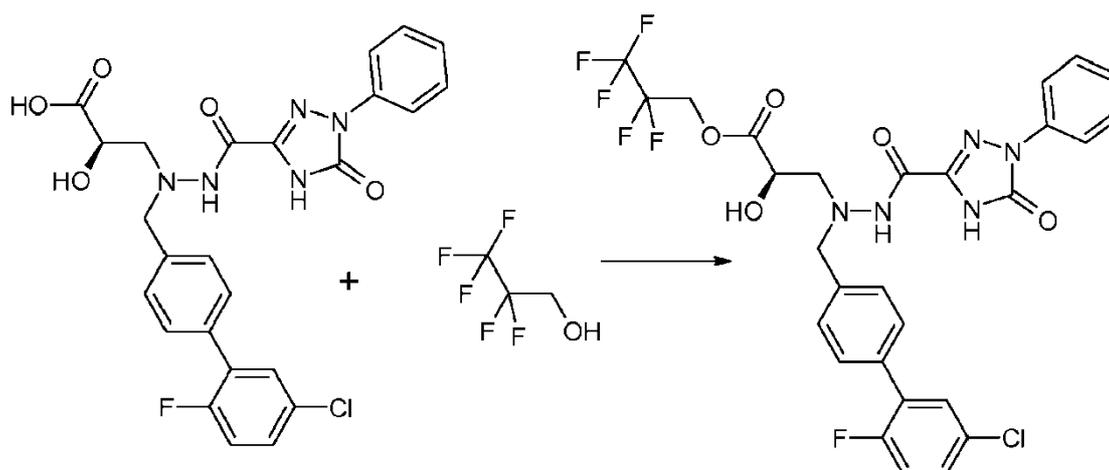
10 Ejemplo 5D: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isobutil éster



15 Se combinó ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico (89.5 mg, 436 μmol) con HCTU (244 mg, 589 μmol) en DMF (1.0 mL, 13 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (80.0 mg, 0.2 mmol) y DIPEA (0.1 mL, 0.7 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (10.0 mL) y se lavó con agua (3.0 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (2x3.0 mL) y NaCl acuoso saturado (3.0 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillento. Una porción (20 mg) del sólido se trató con alcohol isobutílico (170 μL , 1.8 mmol) y HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (36.0 μL , 144 μmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (1.6 mg, pureza del 100%). MS m/z [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 582.18; encontrado 582.4.

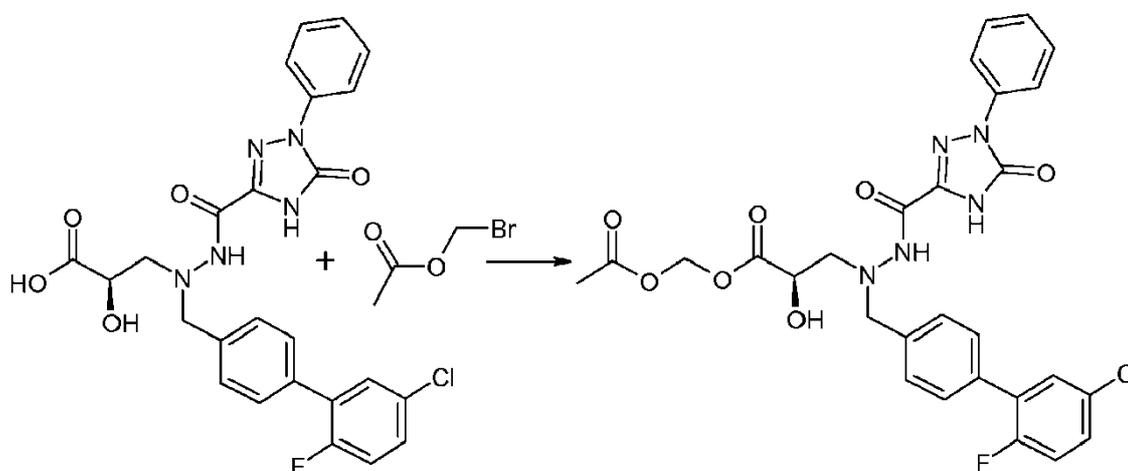
20 Ejemplo 5E: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2,2,3,3,3-pentafluoropropil éster

30



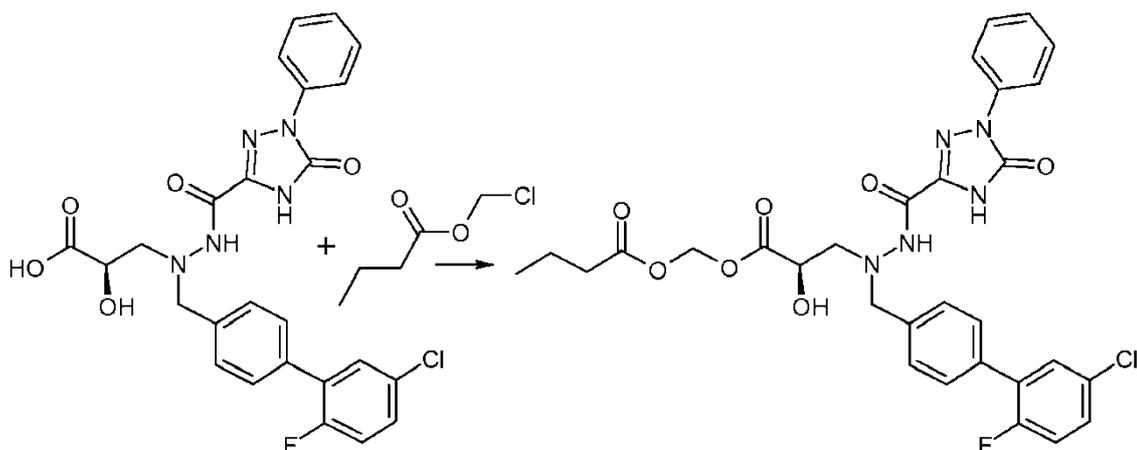
Una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 380 μmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (114 mg, 760 μmol), HOBT (103 mg, 760 μmol), EDC (145 mg, 760 μmol) y DIPEA (200 mg, 1.5 mmol) en DMF (5.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió luego en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=2:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg). LC-MS: 658 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.44-3.40 (m, 2H), 4.25 (br, 2H), 4.58-4.61 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 8H), 7.84-7.92 (m, 3H).

Ejemplo 5F: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico acetoximetil éster



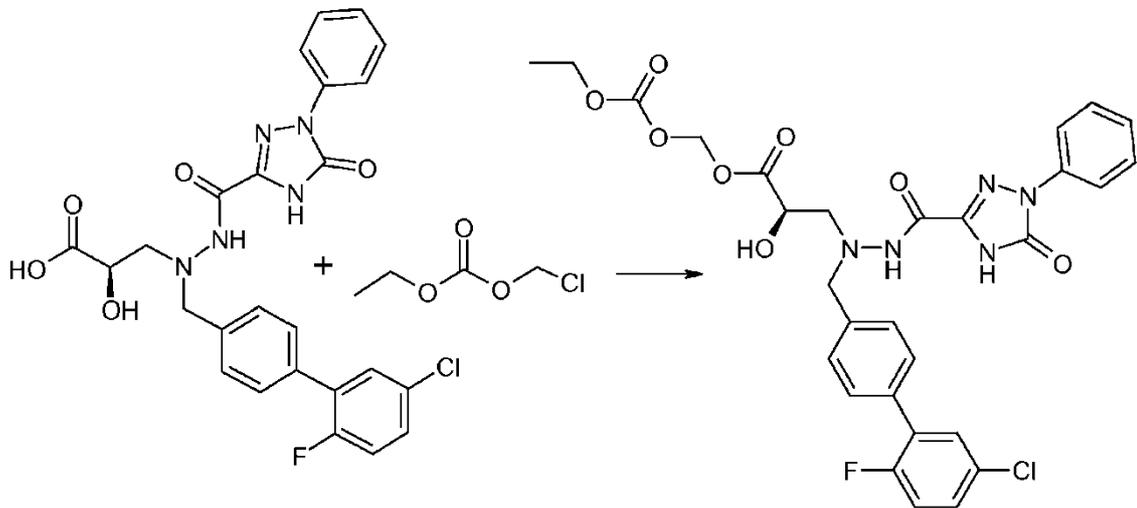
A una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 335 μmol) en DMF seco (6 mL) se añadió acetato de bromometilo (76 mg, 503 μmol), NaI (101 mg, 670 μmol) y 2,6-dimetilpiridina (143 mg, 1.3 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (12 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg). LC-MS: 597,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.02 (s, 3H), 3.37 (br, 2H), 4.22 (br, 2H), 4.38 (br, 1H), 5.78-6.02 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.50-7.91 (m, 7H), 8.15-8.17 (m, 2H).

Ejemplo 5G: Ácido butírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



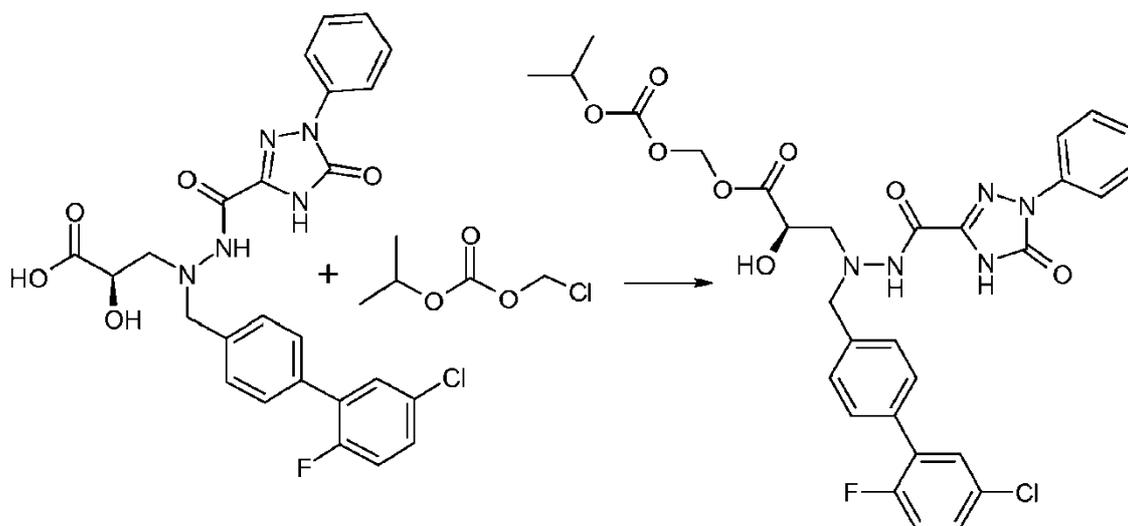
5 A una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 335 μmol) en DMF seco (6 mL) se añadió butirato de clorometilo (68 mg, 503 μmol), NaI (101 mg, 670 μmol) y 2,6-dimetilpiridina (143 mg, 1.3 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (12 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg). LC-MS: 625.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.45-1.56 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 4.18-4.35 (m, 2H), 4.35 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.68-5.79 (m, 2H), 7.28 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 7H), 7.58 (dd, $J=6.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 9.98 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).

15 Ejemplo 5H ácido: (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etoxicarboniloximetil éster



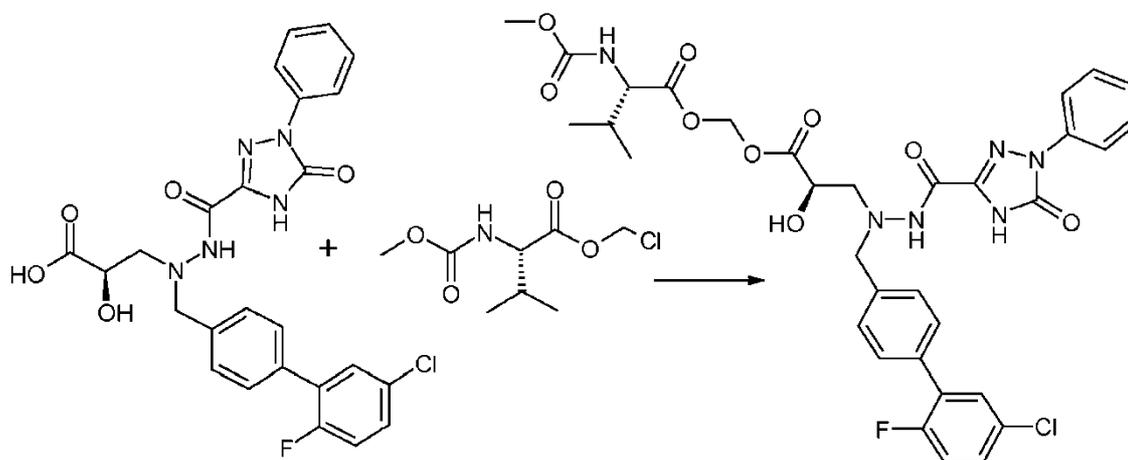
20 A una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 335 μmol) en DMF seco (10 mL) se añadió carbonato de clorometil etilo (69 mg, 503 μmol), NaI (101 mg, 670 μmol) y 2,6-dimetilpiridina (143 mg, 1.3 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=3:1~1:100) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9.5 mg). LC-MS: 627.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.44 (br, 2H), 4.17-4.35 (m, 4H), 4.50 (s, 1H), 5.75-5.78 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 7H), 7.87 (s, 2H), 8.37 (s, 1H).

30 Ejemplo 51: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isopropoxycarboniloximetil éster



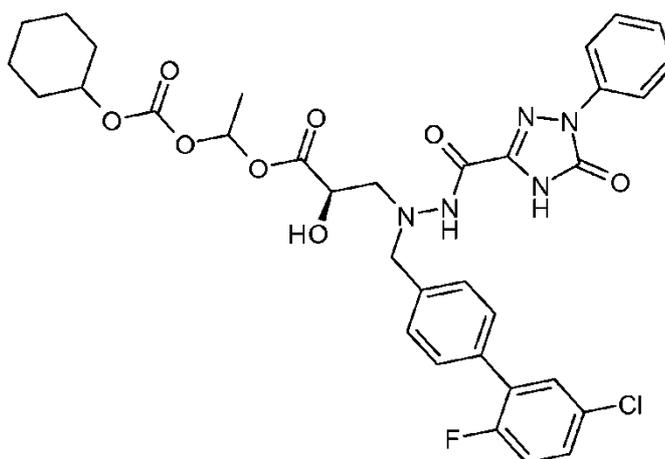
5 A una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 335 μmol) en DMF seco (6 mL) se añadió carbonato de clorometil isopropilo (76 mg, 503 μmol), NaI (101 mg, 670 μmol) y 2,6-dimetilpiridina (143 mg, 1.3 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (12 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ((PE:EtOAc=1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12.8 mg). LC-MS: 641.9 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.21-3.28 (m, 2H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 5.68-5.76 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.50-7.87 (m, 9H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 9.98 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).

15 Ejemplo 5J: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



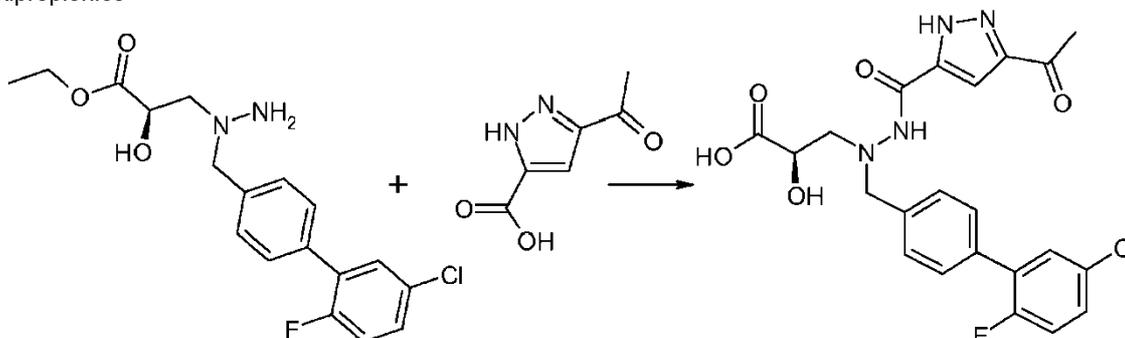
20 A una solución de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (200 mg, 335 μmol) en DMF seco (6 mL) se añadió éster clorometílico del ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (112 mg, 503 μmol), NaI (101 mg, 670 μmol), 2,6-dimetilpiridina (143 mg, 1.3 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (12 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8.4 mg). LC-MS: 712.9 [M+H]⁺. ¹H RMN: (MeOD, 400 MHz) δ 0.85 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 6H), 2.01-2.17 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 (br, 2H), 4.42 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 31.5, 5.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

30 Ejemplo 5K: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil) hidrazinol-2-hidroxiopropiónico 1-ciclohexiloxicarboniloxietil éster



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

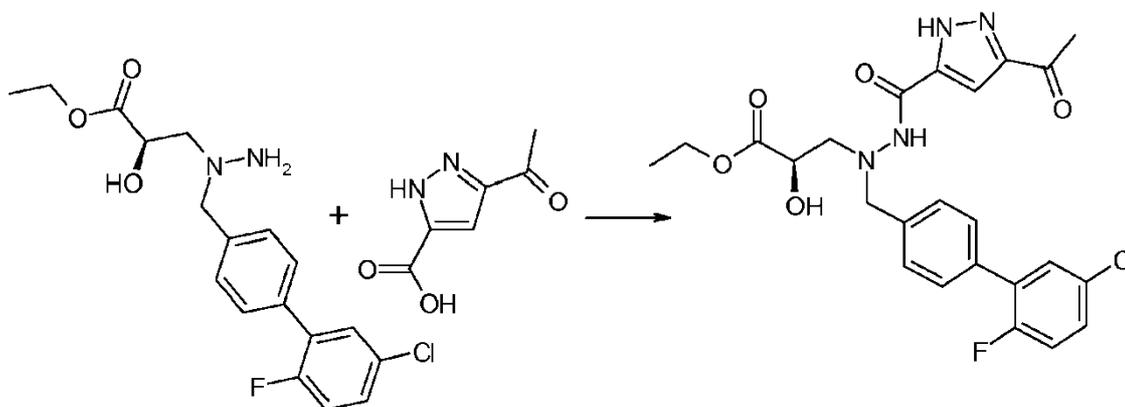
- 5 Ejemplo 6A: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



- 10 Se combinaron ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (69.3 mg, 450 μ mol) y HCTU (186 mg, 450 μ mol) en DMF (1.9 ml, 24.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadieron DIPEA (214 μ L, 1.2 mmol) y éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (150 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (1.4 mL, 24.5 mmol). Se añadió una solución de LiOH 1.0 M en agua (2.0 mL, 2.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (110 mg, pureza del 100%) en forma de una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀ClFN₄O₅, 475.11; encontrado 475.1.

- 15 -('5EJEMPLO 6B: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etil éster

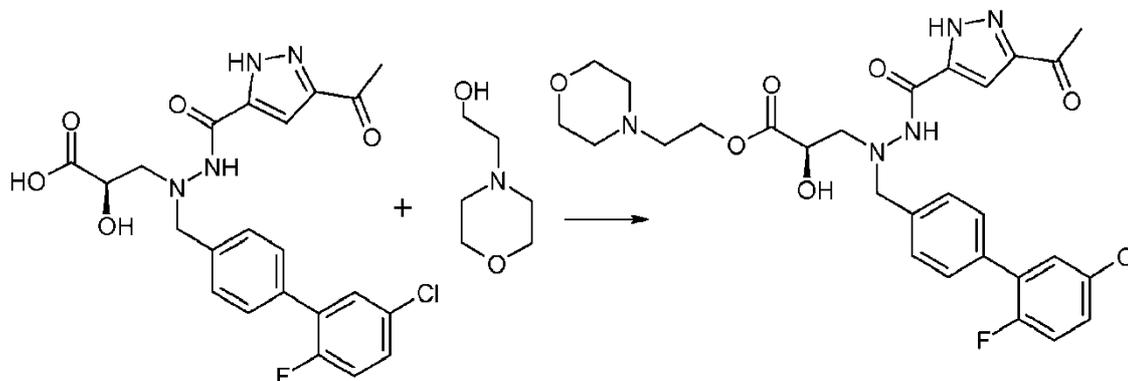
20



- 25 Se combinaron ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (168 mg, 1.1 mmol) y el HCTU (451 mg, 1.1 mmol) en DMF (6.8 ml, 87.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadieron DIPEA (570 μ L, 3.3 mmol) y éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (400 mg, 1.1 mmol). La

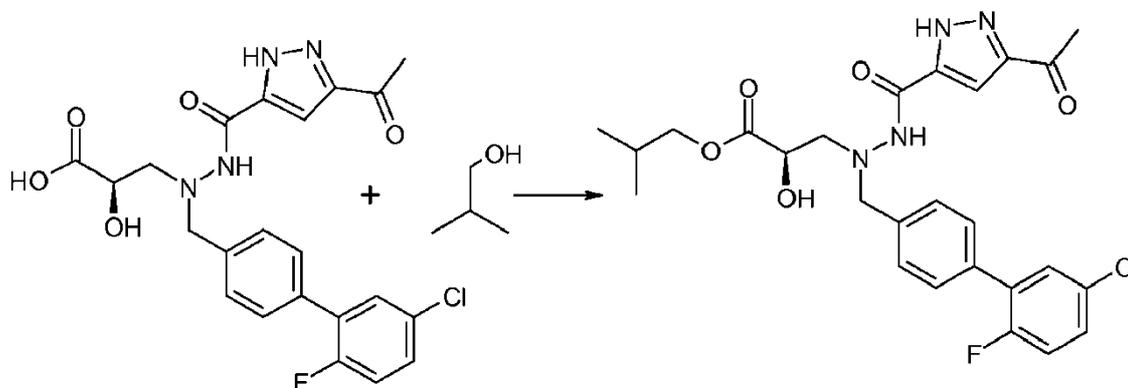
mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, luego se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄ClFN₄O₅, 503.14; encontrado 503.2.

5 Ejemplo 6C: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi
hidroxipropiónico 2-Morfolin-4-iletíl éster



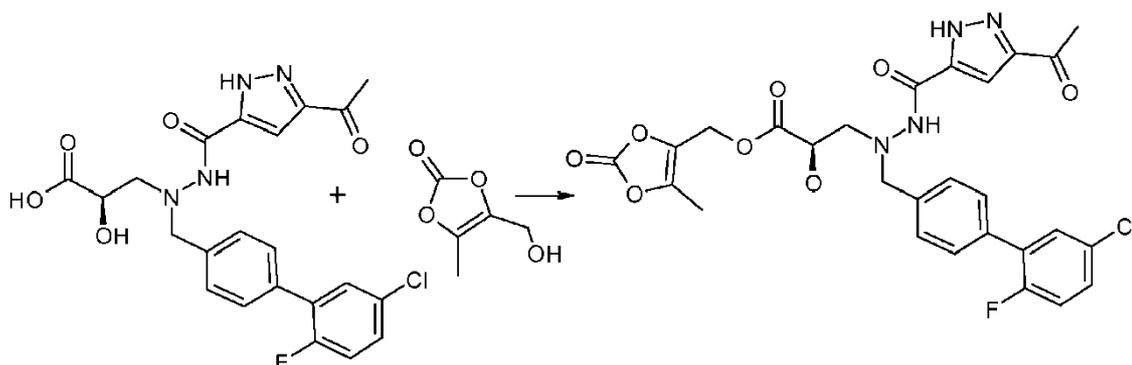
10 Se combinaron ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-
propiónico (41.0 mg, 86 μmol), HOBt (70.0 mg, 518 μmol) y EDC (92 μl, 520 μmol) en DCM (0.7 mL, 10 mmol). La
solución resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-morfolinetanol (84 μL, 691 μmol) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (aproximadamente 2 horas). La mezcla se concentró por
evaporación rotatoria y se purificó (columna en fase reversa) para producir el compuesto del título (7.5 mg, pureza del
15 98%) en forma de una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₁ClFN₅O₆, 588.19; encontrado 588.1.

Ejemplo 6D: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-
hidroxipropiónico isobutil éster



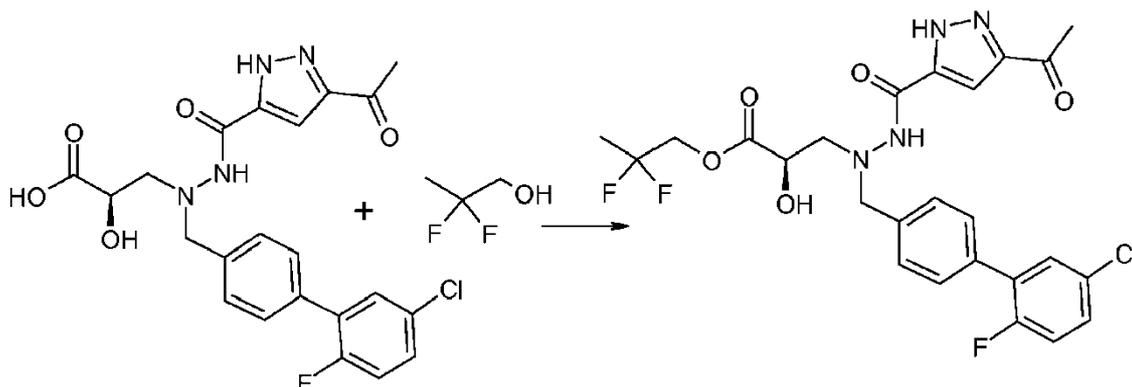
20 Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-
propiónico (15.0 mg, 32 μmol) se combinó con alcohol isobutílico (876 μL, 9.5 mmol). Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano
(282 μl, 1.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró
por evaporación rotatoria y el producto se liofilizó para producir el compuesto del título (19 mg, pureza 99%) como una
25 sal de TFA en polvo blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₈ClFN₄O₅, 531.17; encontrado 531.1.

Ejemplo 6E: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-
hidroxipropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster



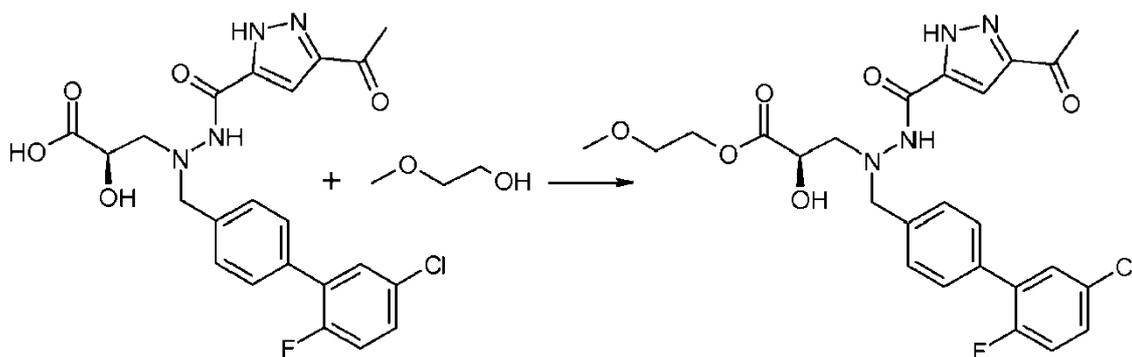
Se combinaron ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (30.0 mg, 63 μ mol), HOBt (26 mg, 190 μ mol) y EDC (34 μ L, 190 μ mol) en DCM (243 μ L, 3.8 mmol) y se agitaron durante 10 minutos. Se agregaron 4-hidroxi-2-metil-1,3-dioxol-5-ona (66 mg, 0.5 mmol) y 4-metilmorfolina (28 μ L, 250 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, produciendo un aceite marrón, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (4.6 mg, pureza del 97%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₄ClFN₄O₈, 587.13; encontrado 587.1.

Ejemplo 6F: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2,2-difluoropropil éster



Se combinaron ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (15.0 mg, 32 μ mol), HOBt (12.8 mg, 95 μ mol) y EDC (16.8 μ L, 95 μ mol) en DCM (121 μ L, 1.9 mmol) y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió 2,2-difluoropropanol (24.3 mg, 253 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (aproximadamente 48 horas). La mezcla se evaporó a presión reducida y el producto se purificó (columna en fase reversa) para producir el compuesto del título (13.8 mg, pureza del 96%) como una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄ClFN₄O₅, 553.14; encontrado 553.1.

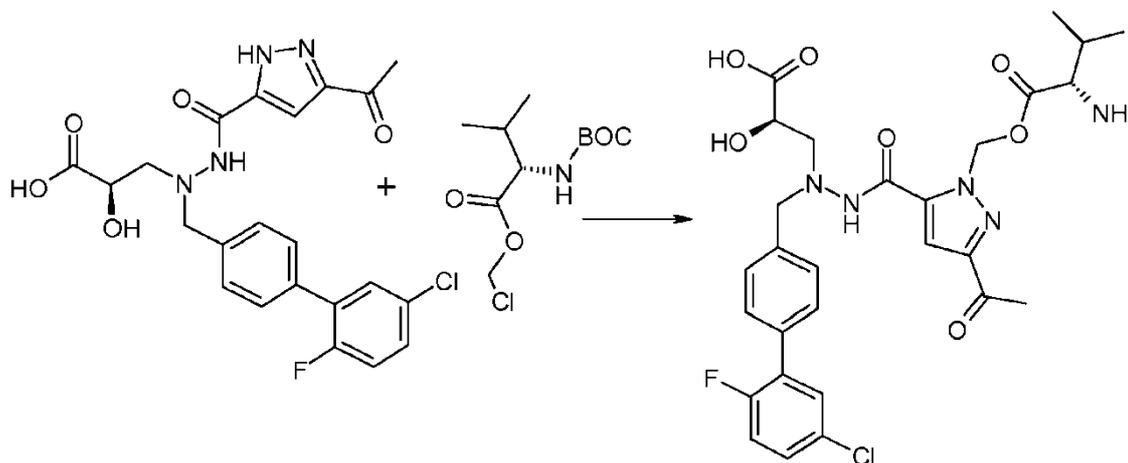
Ejemplo 6G: 2-Metoxietil éster del ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



Se combinó ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.0 mg, 21 μ mol) con 2-metoxietanol (0.1 mL, 1.3 mmol). Se añadió una solución de HCl 4 M en

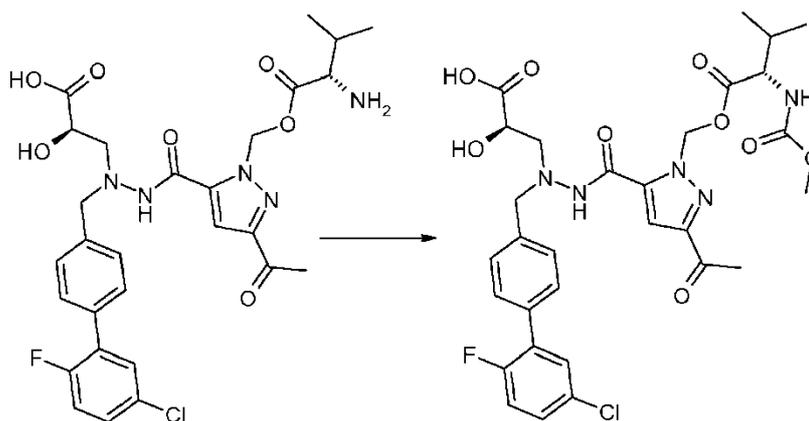
dioxano (53 μ L, 0.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La LC/MS mostró la masa del producto deseado. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y se purificó (columna en fase reversa) para producir el compuesto del título (2.7 mg, pureza del 95%) en forma de una sal de TFA sólida blanca. MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_6$, 533.15; encontrado 533.1.

5 Ejemplo 6H: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 3-Acetil-5-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]pirazol-1-ilmetil éster



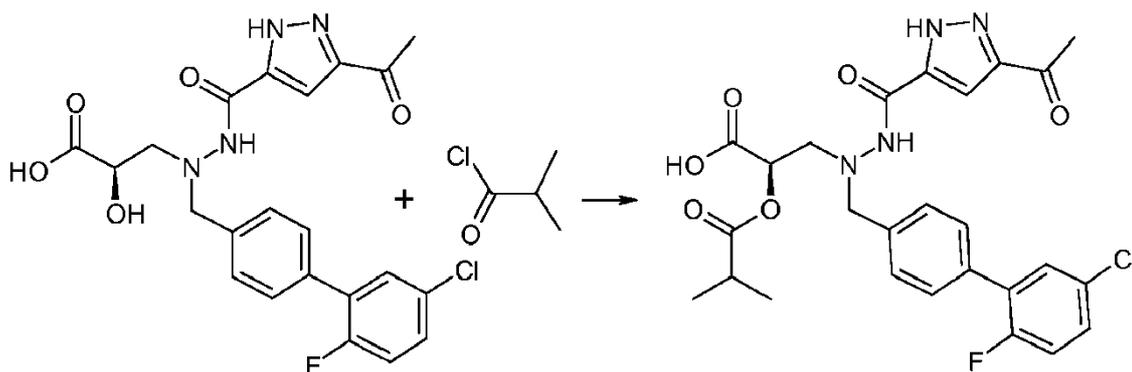
10 Se disolvió ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (95.5 mg, 0.2 mmol) en acetona (886 μ L, 12.1 mmol). Se añadieron Et_3N (70 μ L, 503 μ mol) y éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (56.1 mg, 211 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía instantánea (fase normal; MeOH: EtOAc=0:50). Las fracciones puras se recolectaron, se concentraron y luego se disolvieron en MeCN (630 μ L, 12.1 mmol). Se añadió una solución de HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (503 μ L, 2.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título (90 mg).

20 Ejemplo 6I ácido: (S)-2-Metoxicarbonilamino-3-metilbutírico 3-acetil-5-[N'-(R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]pirazol-1-ilmetil éster



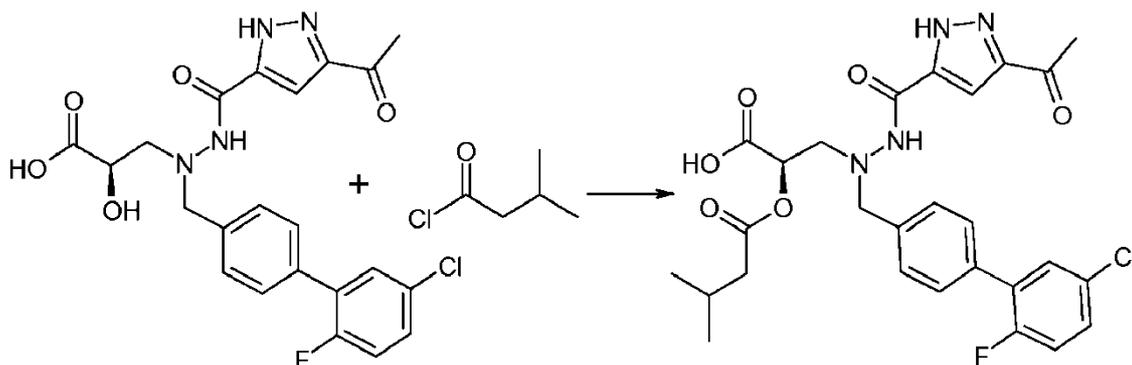
25 Se combinó ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 3-acetil-5-[N'-(R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]pirazol-1-ilmetil éster (21.0 mg, 35 μ mol) con DCM (134 μ L, 2.1 mmol) y Et_3N (15 μ L, 0.1 mmol). Se añadió cloroformiato de metilo (2.7 μ L, 35 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.7 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{33}ClFN_5O_9$, 662.20; encontrado 662.1.

30 Ejemplo 6J: Ácido isobutírico (R)-2-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-1-carboxietil éster



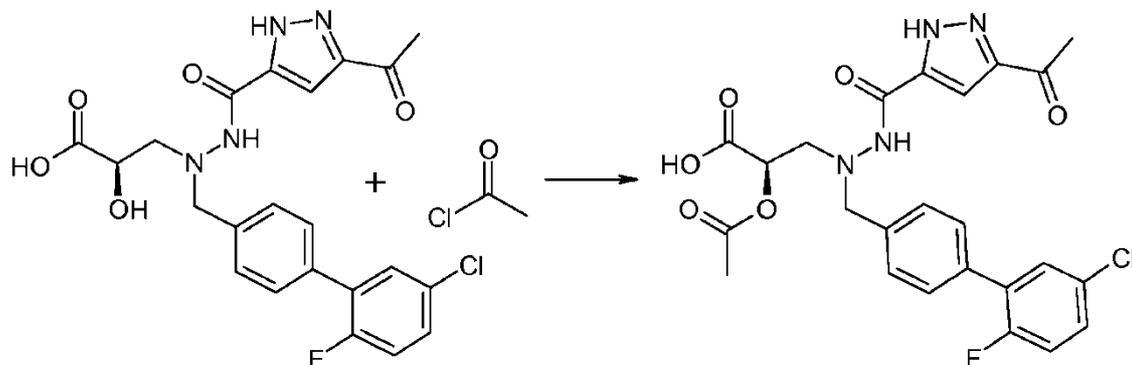
5 Se combinaron cloruro de isobutirilo (23.4 μL , 221.1 μmol) y ácido (R)-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.5 mg, 22.1 μmol) en THF (108 μL , 1.3 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (4.9 mg) en forma de una sal de TFA. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_6$, 545.15; encontrado 545.1.

10 Ejemplo 6K: Ácido 3-metilbutírico (R)-2-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-1-carboxietil éster



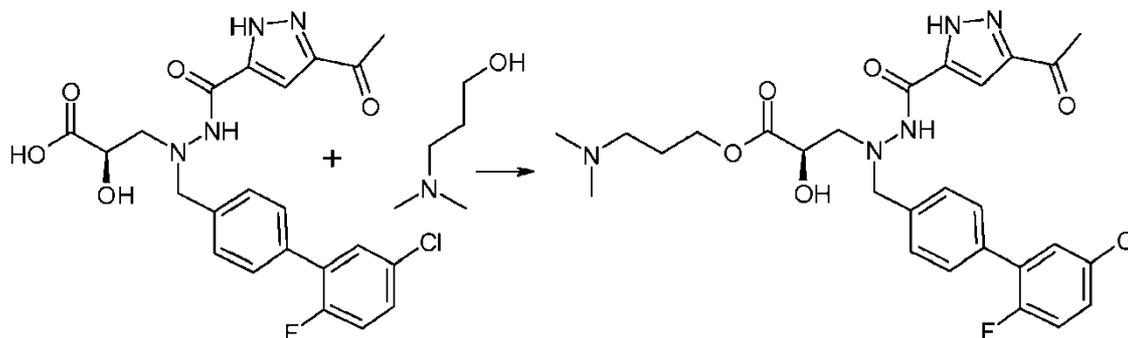
15 Cloruro de isovalerilo (51.4 μL , 421.2 μmol) y ácido (R)-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 42.1 μmol) se combinaron en THF (205 μL , 2.5 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó (columna de HPLC en fase reversa) para producir el compuesto del título (11.8 mg) en forma de una sal de TFA. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_6$, 559.17; encontrado 559.1.

20 Ejemplo 6L: Ácido (R)-2-Acetoxi-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]propiónico



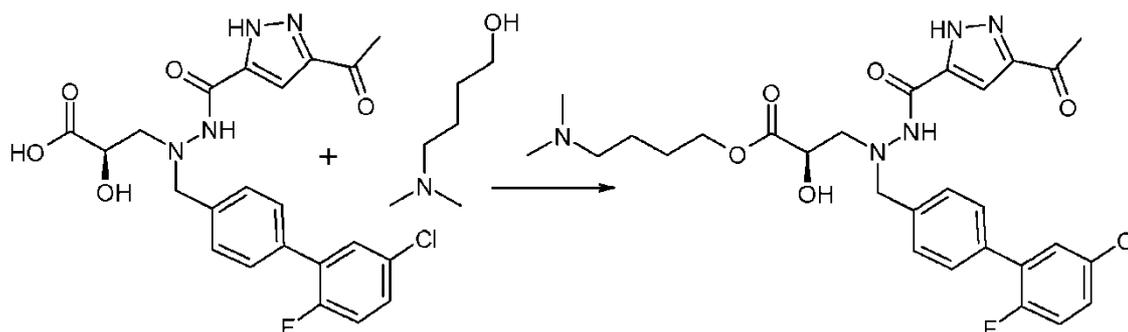
25 Cloruro de acetilo (30 μL , 421.2 μmol) y ácido (R)-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 42.1 μmol) se combinaron en THF (205 μL , 2.5 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó (columna de HPLC en fase reversa) para producir el compuesto del título (12.2 mg) en forma de una sal de TFA. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_6$, 517.12; encontrado 517.2.

Ejemplo 6M: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 3-dimetilaminopropil éster



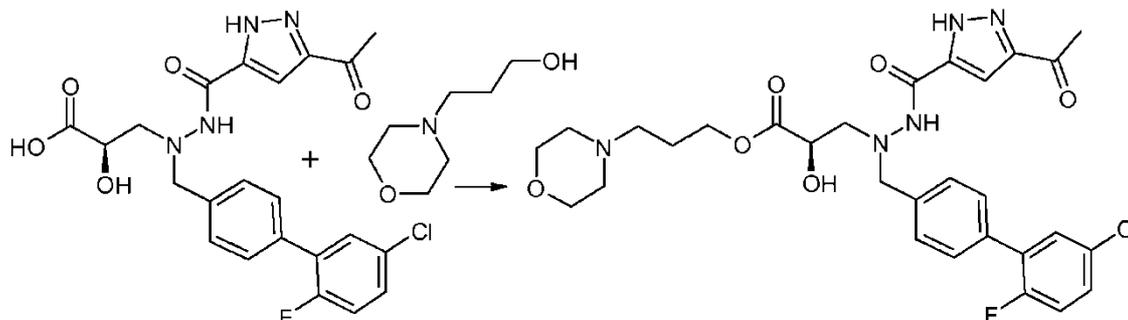
5 Se combinaron ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.0 mg, 21 μ mol) con HOBt (17.1 mg, 126 μ mol) y EDC (22 μ L, 130 μ mol) en DCM (0.2 mL, 3 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 3-dimetilamino-1-propanol (19.9 μ L, 168 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló su finalización (aproximadamente 4 horas). La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (6.4 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₁ClFN₅O₅, 560.20; encontrado 560.1.

Ejemplo 6N: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 4-dimetilaminobutil éster



15 Se combinaron ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.0 mg, 21 μ mol) con HOBt (17.1 mg, 126 μ mol) y EDC (22 μ L, 130 μ mol) en DCM (0.2 mL, 3 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-dimetilamino-1-butanol (22.4 μ L, 168 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló su finalización (aproximadamente 4 horas). La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (4.2 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₃ClFN₅O₅, 574.22; encontrado 574.1.

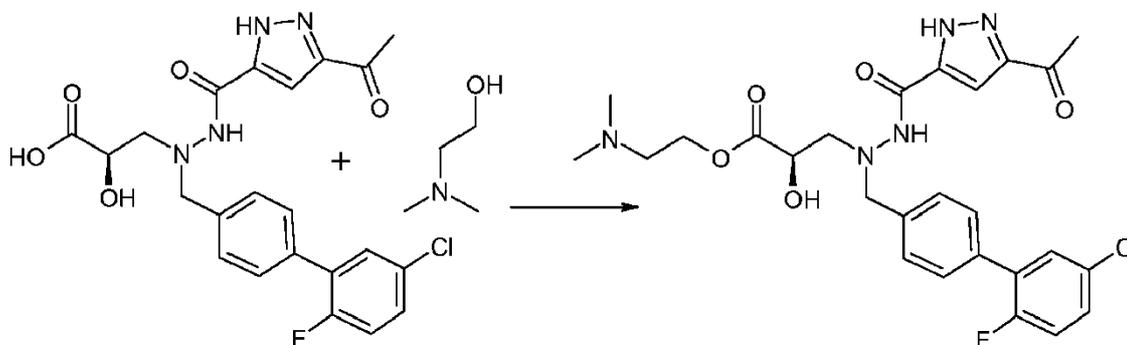
25 Ejemplo 6O: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 3-Morfolin-4-il-propil éster



30 Se combinaron ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.0 mg, 21 μ mol) con HOBt (17.1 mg, 126 μ mol) y EDC (22 μ L, 130 μ mol) en DCM (0.2 mL, 3 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 3-morfolinopropanol (24.5 mg, 168 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló su finalización (aproximadamente 4 horas). La mezcla se concentró por

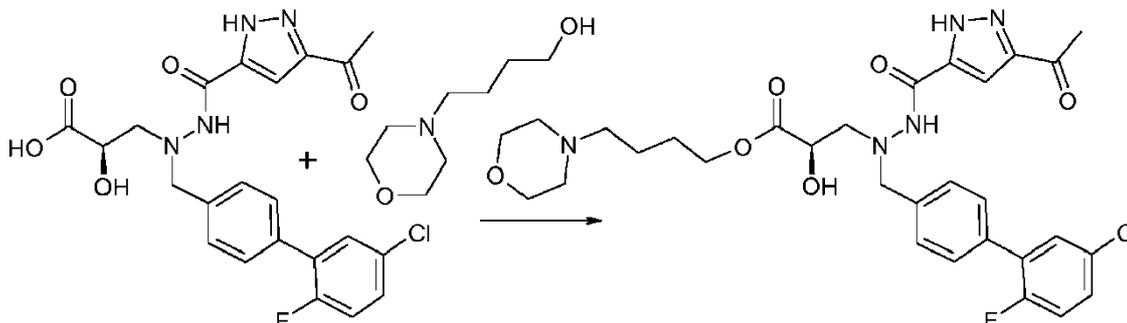
evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (4.9 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{33}ClFN_5O_6$, 602.21; encontrado 602.1.

5 Ejemplo 6P: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonyl)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-dimetilaminoetil éster



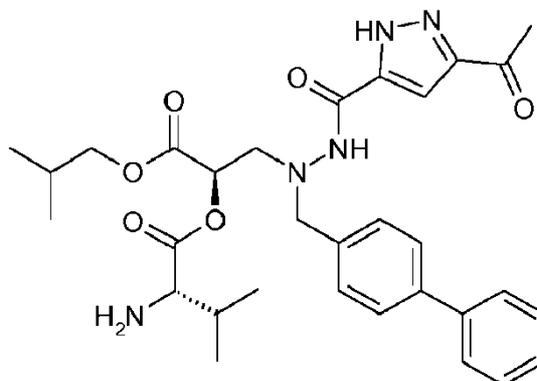
10 El compuesto del título se puede preparar como sigue: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetilo)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (10.0 mg, 21 μ mol) se combina con HOBt (17.1 mg, 126 μ mol) y EDC (22 μ L, 130 μ mol) en DCM (0.2 mL, 3 mmol) y se agita durante 10 minutos. Se agrega N,N-Dimetilaminoetanol (16.9 μ L, 168 μ mol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y se controla para su finalización. La mezcla se concentra por evaporación rotatoria y el residuo se purifica por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA.

15 Ejemplo 6Q: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 4-Morfolin-4-il-butil éster



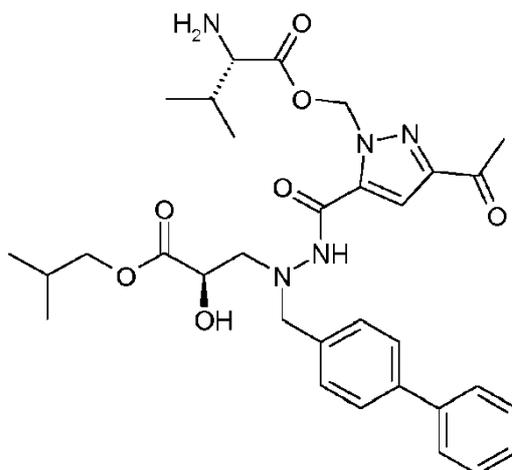
20 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

25 Ejemplo 6R: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-2-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-bifenil-4-ilmetilhidrazino]-1-isobutoxicarboniletil éster



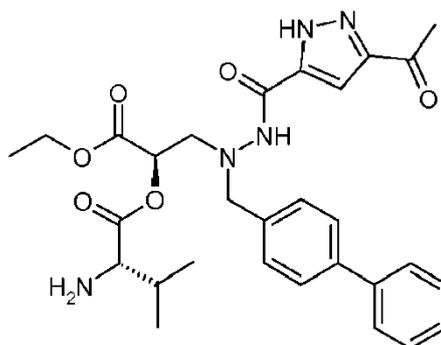
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

30 Ejemplo 6S: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 3-Acetil-5-[N'-bifenil-4-ilmetil-N'-((R)-2-hidroxi-2-isobutoxicarboniletil)hidrazinocarbonil]pirazol-1-ilmetil éster



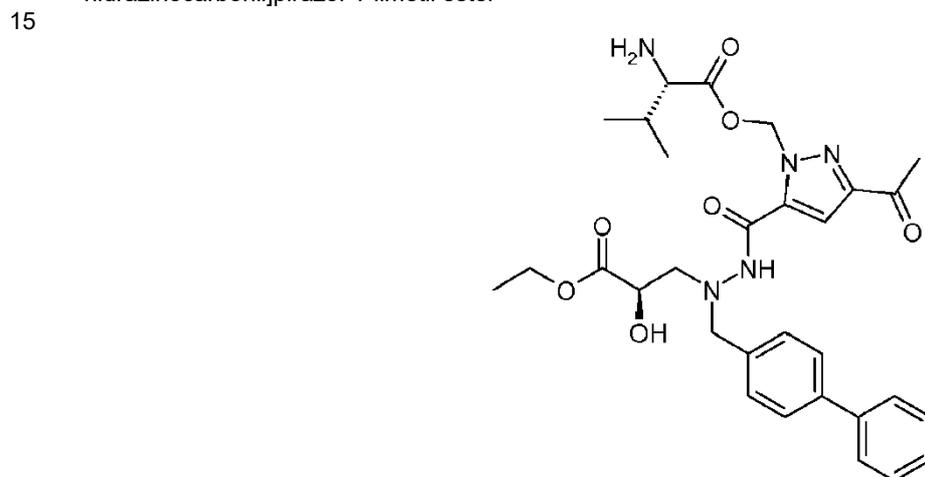
5 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 6T: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-2-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-bifenil-4-ilmetilhidrazino]-1-etoxicarboniletil éster



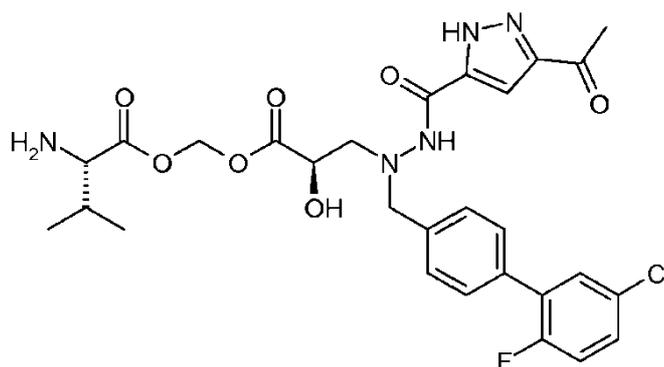
10 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 6U: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 3-Acetil-5-[N'-(bifenil-4-ilmetil)-N'-((R)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi)etil hidrazinocarbonil]pirazol-1-ilmetil éster



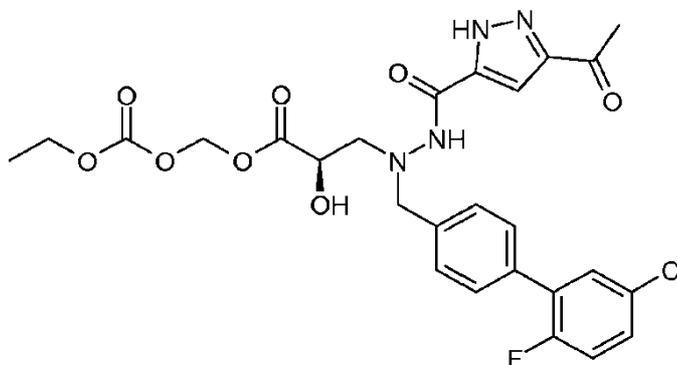
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

20 Ejemplo 6V: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



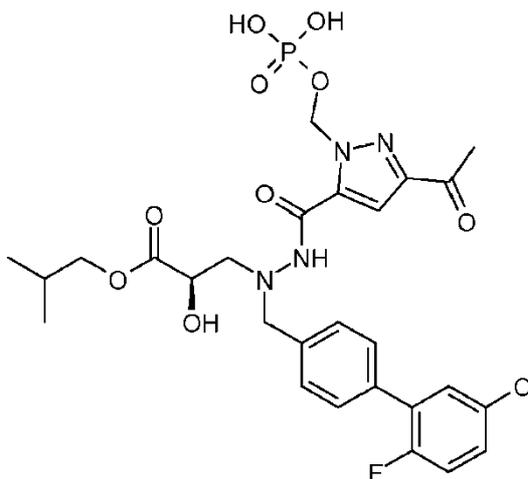
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

- 5 Ejemplo 6W: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etoxicarboniloximetil éster



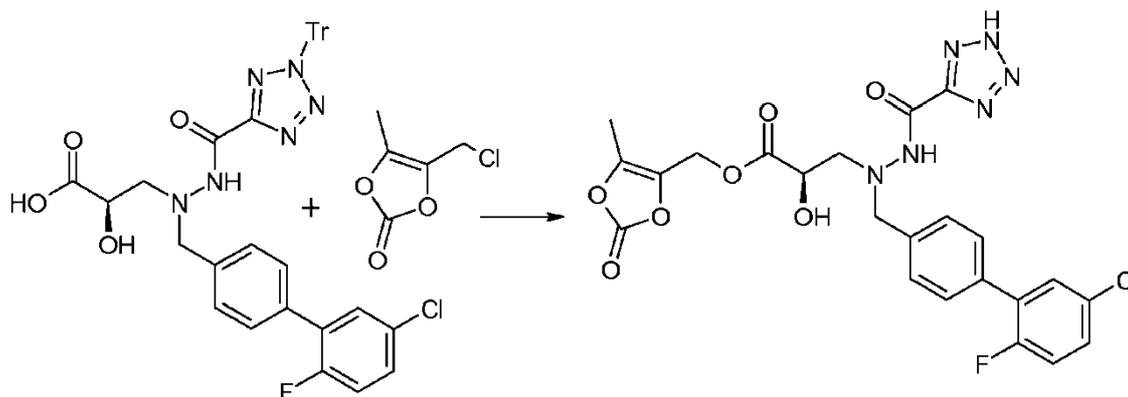
- 10 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 6X: Ácido (R)-3-[N'-(5-Acetil-2-fosfonoximetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isobutil éster



- 15 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

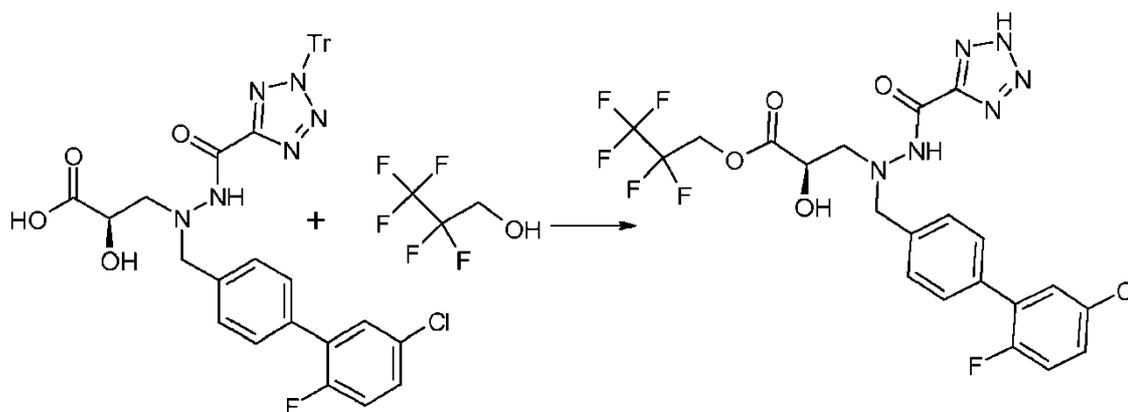
20 Ejemplo 7A: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metilo-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster



5 Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (30.0 mg, 44 μmol) se combinó con 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (9.9 mg, 66 μmol) y DIPEA (15.4 μL , 89 μmol) en acetona (0.4 mL, 5 mmol). La mezcla se mantuvo a 56°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se combinó con DCM (0.2 mL) y HCl 2M en una mezcla de dioxano y DCM (0.2 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua al 50%/AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA sólida blanca (3.3 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6\text{O}_7$, 547.11; encontrado 547.

10 Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster.

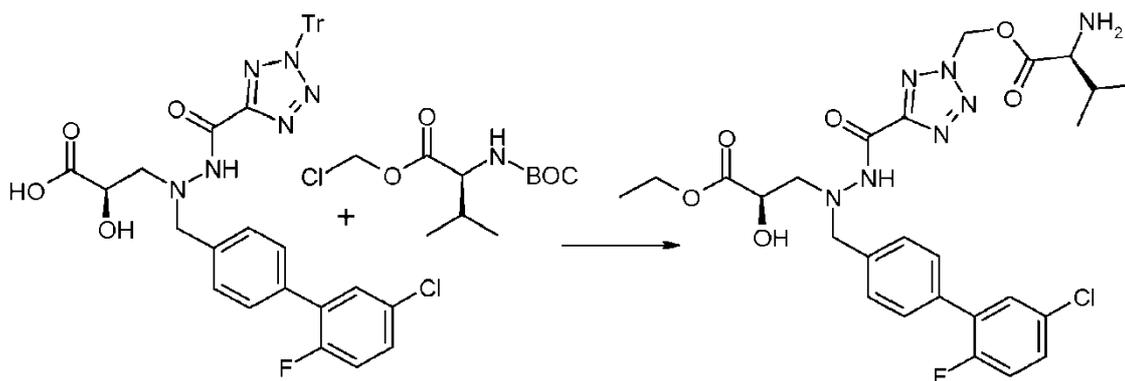
15 Ejemplo 7B: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2,2,3,3,3-pentafluoropropil éster



20 Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (42.4 mg, 63 μmol) se combinó con EDC (66.5 μL , 376 μmol) y HOBt hidrato (57.5 mg, 376 μmol) en DCM (0.7 mL, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (75.2 mg, 501 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (0.4 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente y se trató con HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA sólida blanca (8.3 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_6\text{N}_6\text{O}_4$, 567.09; encontrado 567.

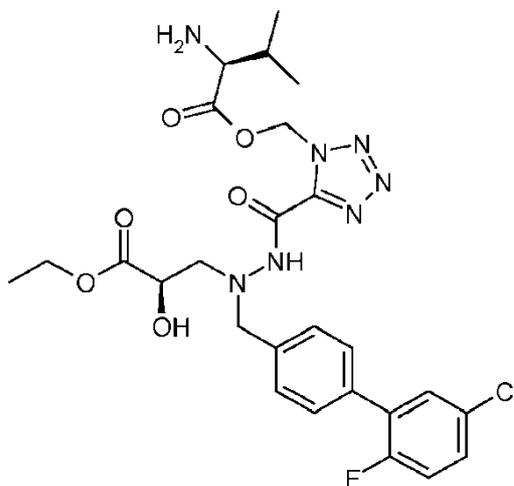
30 Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en una forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico

35 Ejemplo 7C: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 5-[N'-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-((R)-2-etoxicarbonil-2)-hidroxietil]-hidrazinocarbonil]tetrazol-2-ilmetil éster



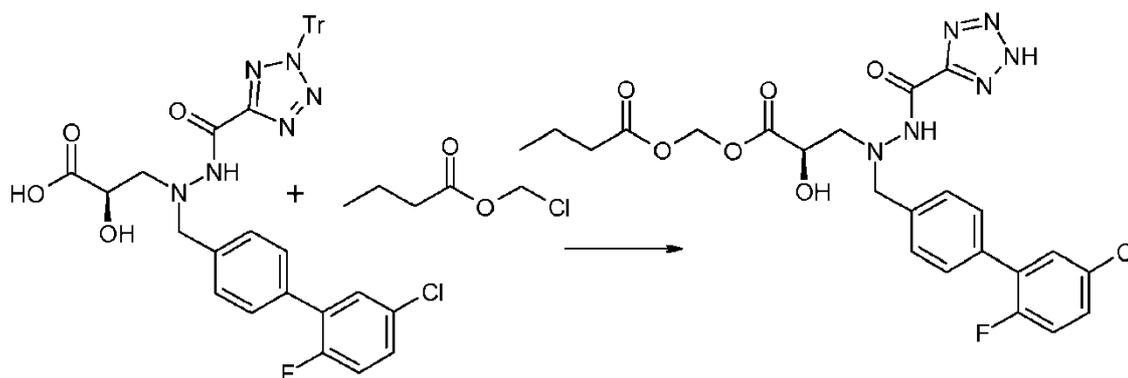
5 Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxipropiónico (15.1 mg, 21.4 μmol) se agitó en una mezcla de DCM (0.2 mL, 3 mmol) y HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (0.1 mL, 0.4 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró. A esto se añadió Cs_2CO_3 (14.0 mg, 42.8 μmol) en acetona (0.5 mL) y una mezcla de éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (17.1 mg, 64.2 μmol) y NaI (9.6 mg, 64.2 μmol) que se había agitado en acetona (0.5 μL , 7 μmol) a 60°C durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas, luego se concentró. Se añadieron TFA (0.1 mL, 1 mmol) y DCM (0.1 mL, 2 mmol) al residuo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA sólida blanca (4.3 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_7\text{O}_6$, 592.20; encontrado 592.4.

15 Además, se encontró que también se produjo el regioisómero del compuesto del título, ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 5-[N'-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-((R)-2-etoxicarbonil-2-hidroxietil)hidrazinocarbonil]tetrazol-1-ilmetil éster, como una sal de TFA sólida blanca (2.7 mg):



20 Ambos regioisómeros se aislaron y caracterizaron por RMN, HPLC y LCMS.

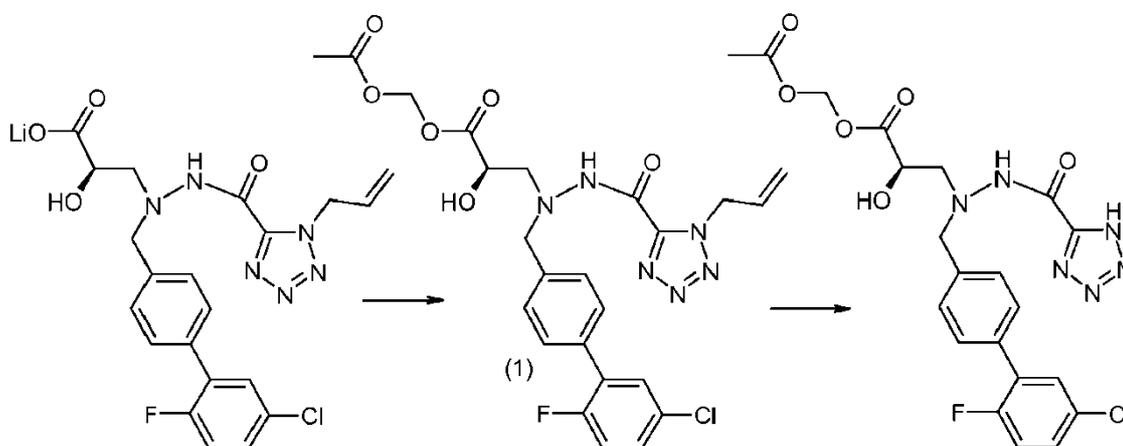
Ejemplo 7D: Ácido butírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxipropioniloximetil éster



Una mezcla de butirato de clorometilo (6.8 μ l, 54.5 μ mol) y NaI (8.2 mg, 54.5 μ mol) en acetona (0.5 mL, 7 mmol) se agitó a 60°C durante 1 hora, luego se añadió a una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-tritil-2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (12.3 mg, 18.2 μ mol) y DIPEA (4.8 μ L, 27.2 μ mol) en acetona (0.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 horas, se concentró y se sometió a partición entre EtOAc (10 mL) y agua (2 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se añadió HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (40.0 μ L, 160 μ mol) en MeCN (0.2 mL, 4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (1.3 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}ClFN_6O_6$, 535.14; encontrado 535.1.

Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido butírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster.

Ejemplo 7E: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifeal-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico acetoximetil éster

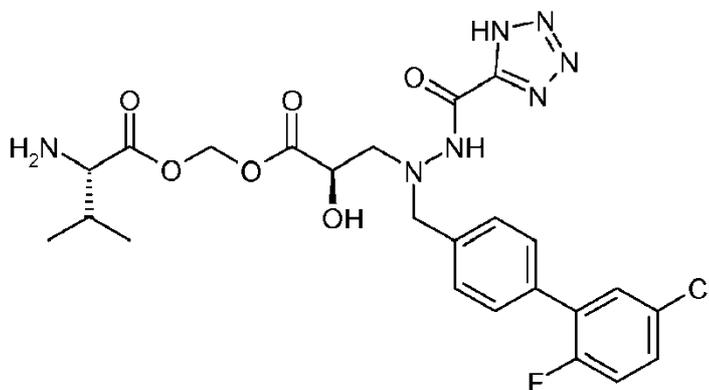


A una solución de (R)-3-(2-(1-alil-1H-tetrazol-5-carbonil)-1-((5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil)hidrazinilo)-2-hidroxiopropanoato de litio (300 mg, 624 μ mol) en DMF (3 mL) se añadió acetato de bromometilo (144 mg, 936 μ mol), NaI (140 mg, 936 μ mol) y 2,6-lutidina (134 mg, 1.2 mmol) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3.5 horas y luego se vertió en agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE: EtOAc~1: 2) para producir el Compuesto 1 en forma de un aceite amarillo (170 mg). LC-MS: 547 $[M+H]^+$.

A una solución del Compuesto 1 (80 mg, 146 μ mol) en DCM seco (3 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 43.9 μ mol), trietilsilano (51 mg, 439 μ mol) y AcOH (26 mg, 439 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Gemini-C18, 150 x 21.2 mm, 5 μ ; MeCN-H₂O (0.1% de TFA) de 43% a 43%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg). LC-MS: 507 $[M+H]^+$. ¹H RMN ($CDCl_3$): δ 1.27 (s, 3H), 3.41-3.53 (m, 2H), 4.21-4.24 (dd, 2H), 4.51-4.53 (t, 1H), 5.68-5.75 (dd, 2H), 7.05-7.09 (t, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.36-7.38 (dd, 1H), 7.48 (s, 4H), 8.84 (s, 1H).

Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico acetoximetil éster.

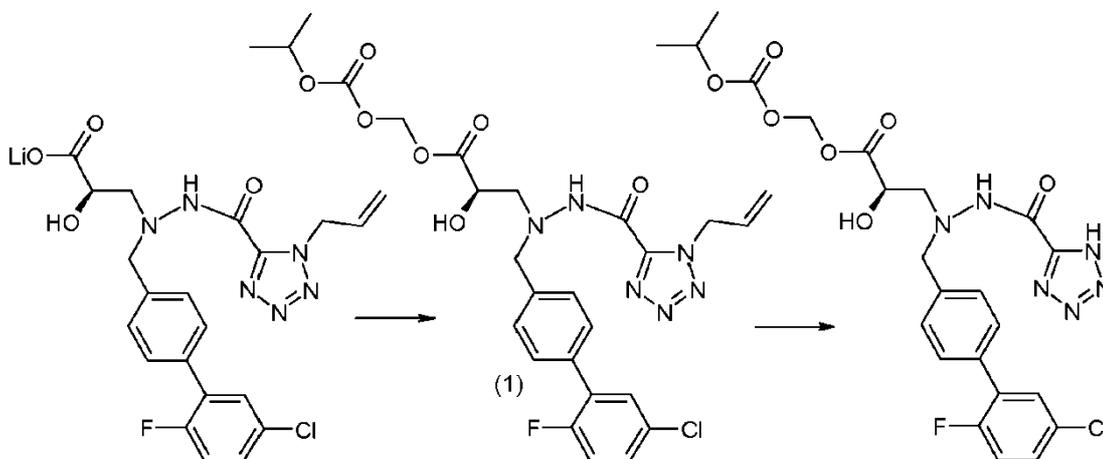
- 5 Ejemplo 7F: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5)carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



- 10 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (S)-2-amino-metilbutírico (R)-3-[N-(5'-cloro)-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster.

- 15 Ejemplo 7G: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico Isopropoxycarboniloximetil éster

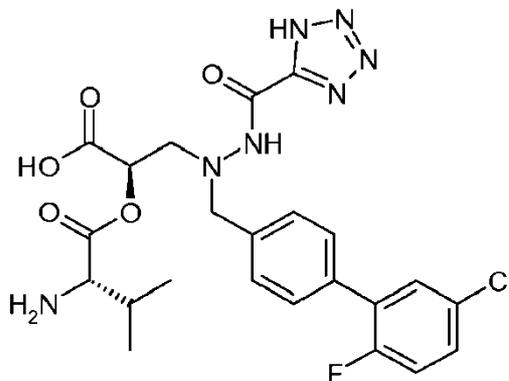


- 20 A una solución de (R)-3-(2-(1-allyl-1H-tetrazol-5-carbonil)-1-((5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-hidrazinilo-2-hidroxiopropanoato de litio (250 mg, 526 μmol) en isopropilcarbonato de clorometilo (2 mL) se añadió NaI (113 mg, 1.1 mmol) y 2,6-lutidina (158 mg, 1.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc = 5:1~4:1~3:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un aceite incoloro (165 mg). LC-MS: 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 A una solución del Compuesto 1 (150 mg, 254 μmol) en DCM seco (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (88 mg, 76 μmol), trietilsilano (148 mg, 1.3 mmol) y AcOH (76 mg, 1.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 días y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Gemini-C18, 150 x 21.2 mm, 5 μ ; MeCN- H_2O (TFA al 0.1%) del 50% al 80%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg). LC-MS: 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.25-1.29 (d, 6H), 3.44-3.56 (m, 2H), 4.23-4.31 (dd, 2H), 4.54-4.56 (t, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 7.04-7.08 (t, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.46 (s, 4H), 9.06 (s, 1H).

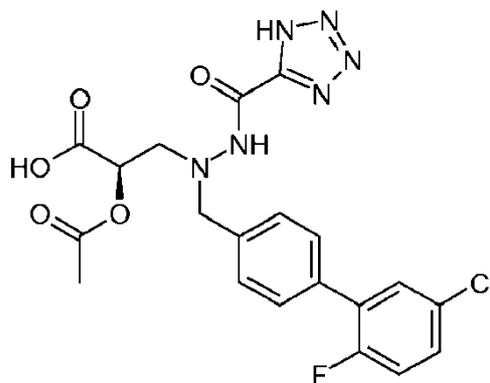
Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en una forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico isopropoxicarboniloximetil éster.

- 5 Ejemplo 7H: Ácido (S)-2-Amino-3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]etil éster



- 10 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título. Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil) hidrazino] etil éster.

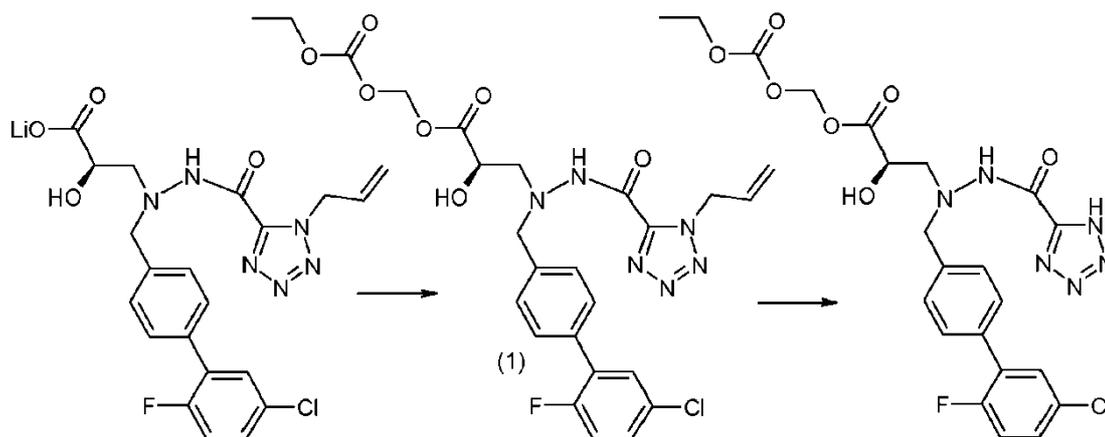
- 15 Ejemplo 7I: Ácido (R)-2-Acetoxi-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino] propiónico



- 20 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título. Nótese que, como se explica aquí, los compuestos como este pueden existir en una forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-2-acetoxi-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]propiónico.

Ejemplo 7J: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico etoxicarboniloximetil éster

25

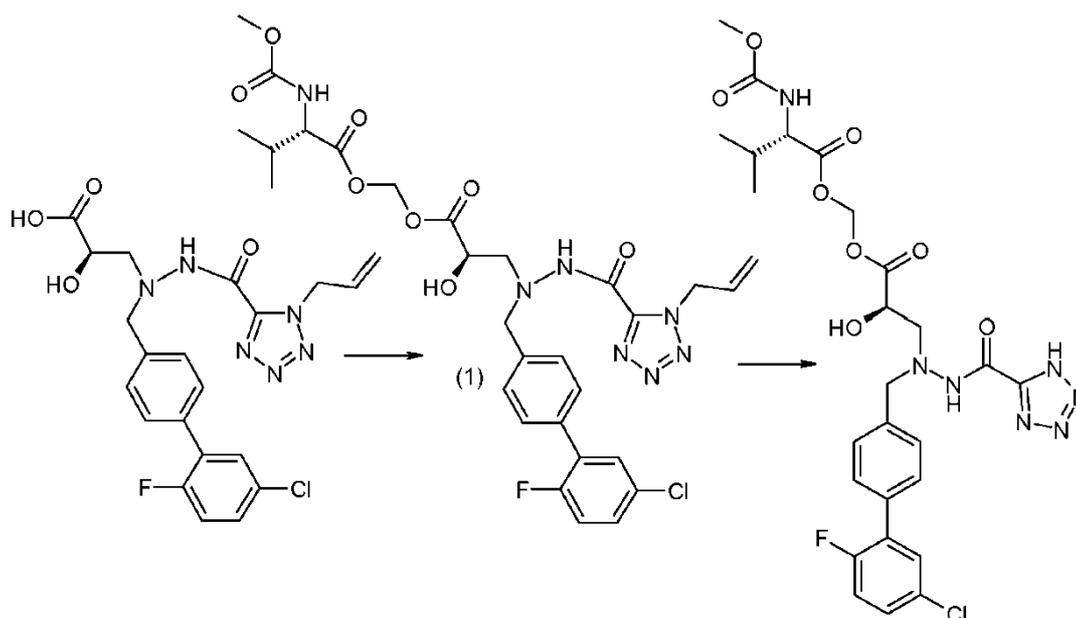


A una suspensión de (R)-3-(2-(1-alil-1H-tetrazol-5-carbonil)-1-((5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil)hidrazinilo-2-hidroxi)propanoato de litio (250 mg, 526 μmol) en clorometil etil carbonato (2 mL) se añadió NaI (158 mg, 1.1 mmol) y 2,6-lutidina (113 mg, 1.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 4:1~3:1~2:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido amarillo (170 mg). LC-MS: 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de Compuesto 1 (160 mg, 277 μmol) en DCM seco (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (96 mg, 83 μmol), trietilsilano (161 mg, 1.4 mmol) y AcOH (83 mg, 1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 días y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Gemini-C18, 150 x 21,2 mm, 5 μ ; MeCN- H_2O (0.1% de TFA) del 50% al 60%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg). LC-MS: 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28-1.33 (t, 3H), 3.47-3.50 (t, 2H), 4.21-4.24 (m, 4H), 4.50-4.52 (t, 1H), 5.72-5.77 (dd, 2H), 7.06-7.11 (t, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.49 (s, 4H), 8.69 (s, 1H).

Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil]-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi)propiónico etoxicarboniloximetil éster.

Ejemplo 7K: Ácido (S)-2-Metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil]-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi)propioniloximetil éster



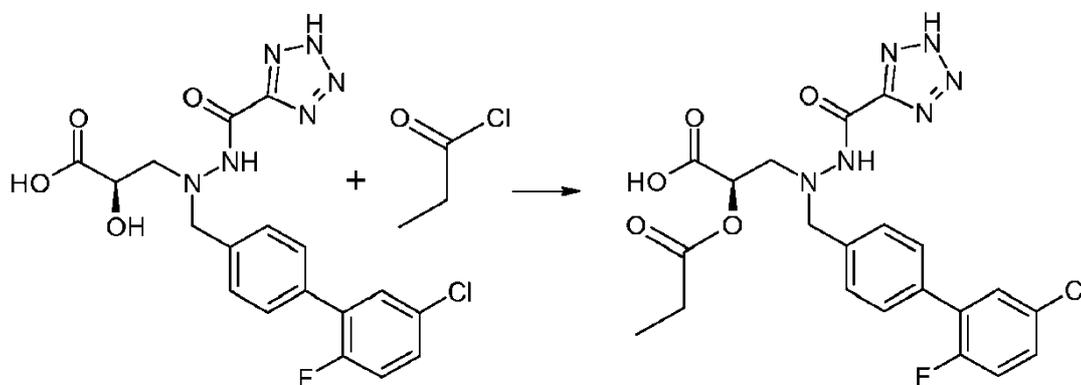
A una suspensión de ácido (R)-3-[N'-(1-alil-1H-tetrazol-5-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)metil]hidrazino]-2-hidroxi)propiónico y metano (200 mg, 421 μmol) en THF (5 mL), se añadió ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico clorometil éster (1.88 g, 8.42 mmol), NaI (126 mg, 842 μmol) y 2,6-lutidina (90 mg, 842 μmol). La mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 30 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (20

mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó luego por cromatografía en columna (PE: EtOAc, 5:1~4:1~3:1) para producir el Compuesto 1 en forma de un aceite amarillo (110 mg). LC-MS: 662 [M+H]⁺.

5 A una solución de Compuesto 1 (110 mg, 166 μmol) en DCM seco (3 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 50 μmol), Et₃SiH (97 mg, 831 μmol) y AcOH (50 mg, 831 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 días, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gemini-C18, 150x21.2 mm, 5 μ, MeCN-H₂O (TFA al 0.1%); de 50% a 60%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg). LC-MS: 622 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 1.02-1.05 (d, 6H), 2.06-2.09 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.23-4.37 (dd, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.27-5.28 (d, 1H), 5.69-5.74 (dd, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H). 7.24-7.26 (m, 1H), 7.34-7.34 (d, 1H), 7.42-7.44 (dd, 2H), 7.50-7.52 (dd, 2H).

Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como el ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi

15 Ejemplo 7L: Ácido (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-propioniloxipropiónico

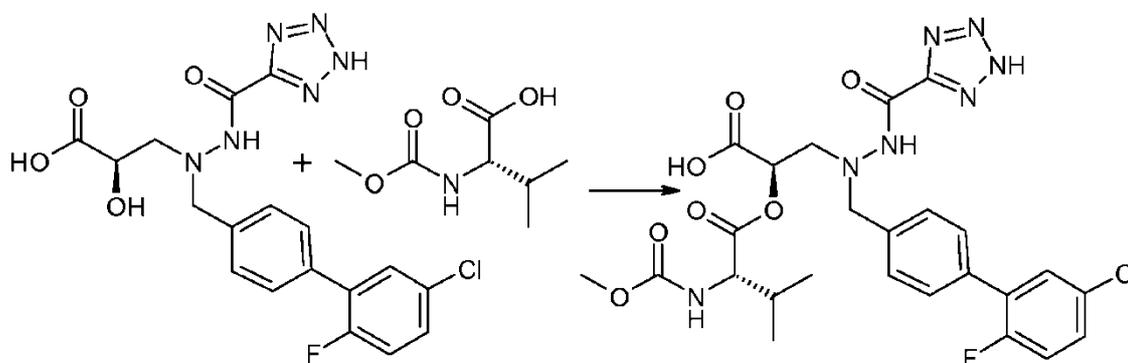


20 Se añadió cloruro de propionilo (24 mg, 55 μmol) a una mezcla de ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi

25 a propiónico (6.1 mg, 66 μmol) y DCM (2 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se calentó luego a 60°C durante 1 hora. La reacción se detuvo y la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (1 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClF₂N₆O₅, 491.12; encontrado 491.2.

Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en forma de tautómero, por ejemplo, como ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-propioniloxipropiónico.

30 Ejemplo 7M: Ácido (S)-2-(metoxicarbonil)amino-3-metilbutanoico (R)-1-carboxi-2-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]etil éster



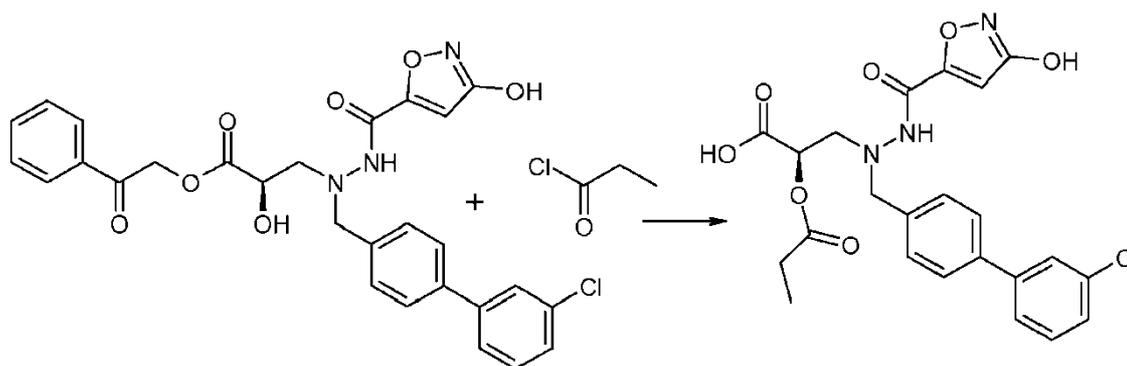
35 Se combinó ácido (S)-2-(metoxicarbonil)amino-3-metilbutanoico (12.9 mg, 73 μmol) con HOBt (12.4 mg, 92 μmol) y EDC (11.4 mg, 73 μmol) en DCM (2 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se agregaron ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi

40 a propiónico (26.6 mg, 61 μmol) y 4-metilmorfolina (7.4 mg, 73 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó

y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (6 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}ClFN_7O_7$, 592.16; encontrado 592.2.

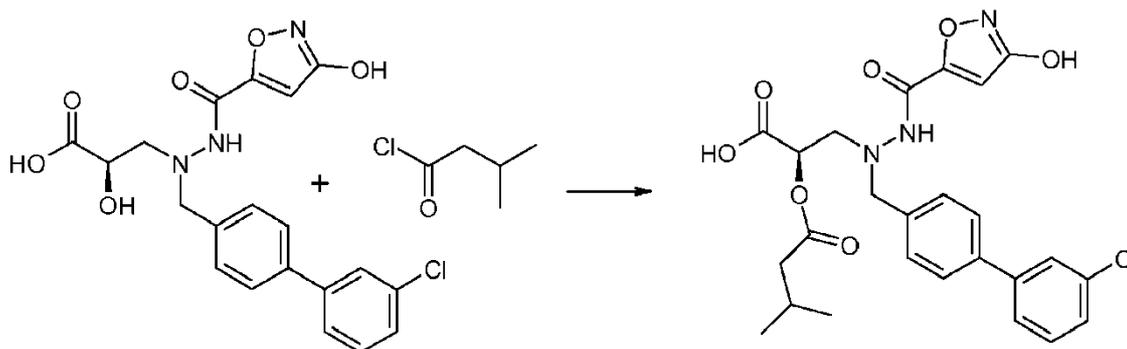
Nótese que, como se explica en el presente documento, los compuestos como este pueden existir en una forma de tautómero, por ejemplo, como el ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)hidrazino]etil éster.

Ejemplo 8A: Ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-propioniloxipropiónico



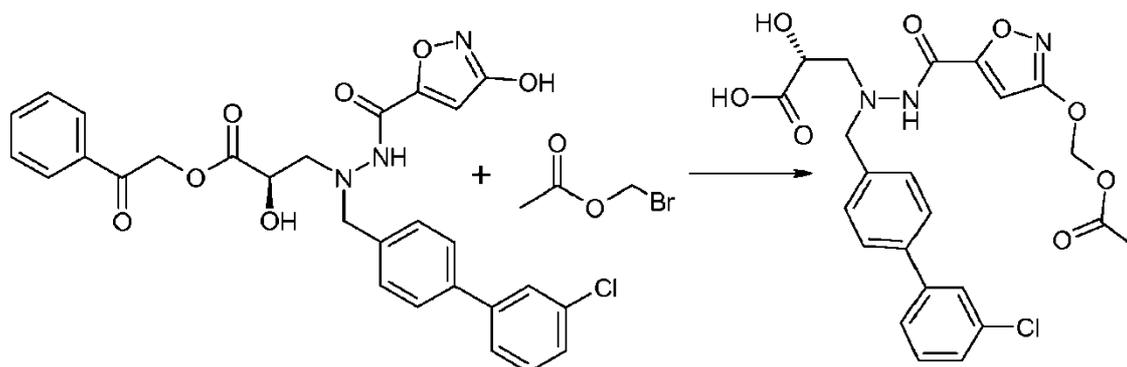
Se añadió cloruro de propanoilo (3.5 μ L, 40 μ mol) a una mezcla de ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiipropiónico 2-oxo-2-feniletíl éster (20.0 mg, 36.4 μ mol) y Et_3N (12.7 μ L, 90.9 μ mol) en DCM (0.5 mL, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc-hexanos = 0-100%) para dar un sólido (15.5 mg). El sólido se disolvió en AcOH (1.5 mL, 26 mmol). Se agregó zinc (119 mg, 1.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el polvo de zinc se lavó con AcOH (0.5 mL). Los lavados combinados se purificaron mediante HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (3.9 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{22}ClN_3O_7$, 488.11; encontrado 488.3.

Ejemplo 8B: Ácido 3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]etil éster



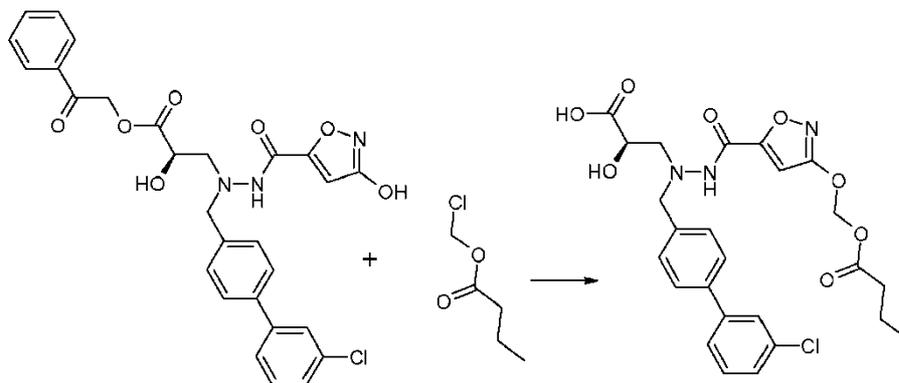
Se añadió cloruro de isovalerilo (15.5 μ L, 127 μ mol) a una mezcla de ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiipropiónico (25.0 mg, 58 μ mol) y Et_3N (40.3 μ L, 289 μ mol) en DCM (0.5 mL, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se combinó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10:90, $NaHCO_3$: agua, 0.1 mL, 0.1 mmol) en MeOH (1.0 mL), se agitó durante 15 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (2.4 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{21}ClN_3O_7$, 516.15; encontrado 516.5.

Ejemplo 8C: Ácido (R)-3-[N'-(3-Acetoximetoxiisoxazol-5-carbonil)-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiipropiónico



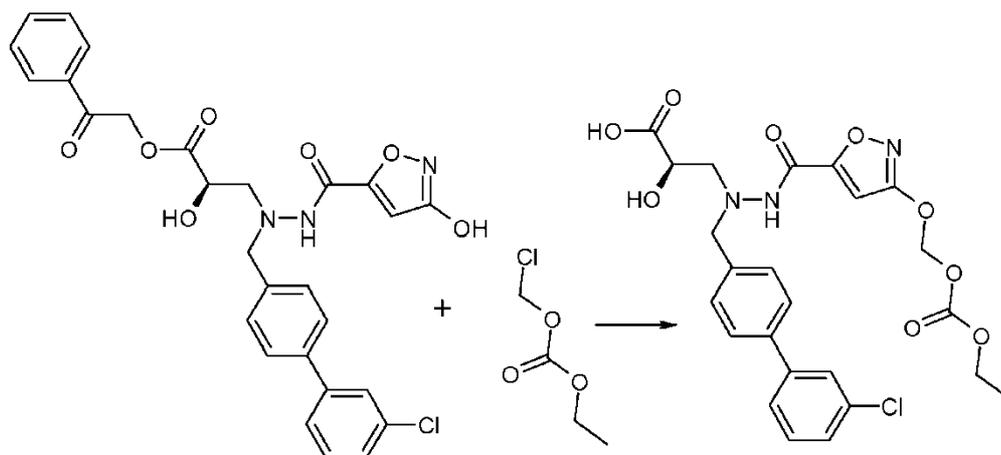
5 Una mezcla de acetato de bromometilo (16.0 μ L, 164 μ mol) y NaI (24.5 mg, 164 μ mol) en acetona (2.0 mL, 27 mmol) se agitó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. Una mezcla de ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-oxo-2-feniletílico éster (30.0 mg, 54.5 μ mol) y Et₃N (38.0 μ L, 273 μ mol) en acetona (1 mL) se agregaron. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, se disolvió en AcOH (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido (19.2 mg). El sólido se combinó con zinc (178 mg, 2.7 mmol) en AcOH (1.0 mL, 18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron, se liofilizaron, se disolvieron en AcOH (1.5 mL) y se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (3.8 mg) en forma de una sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂ClN₃O₈, 504.11; encontrado 504.0.

15 Ejemplo 8D: Ácido butírico 5-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]isoxazol-3-iloximetil éster



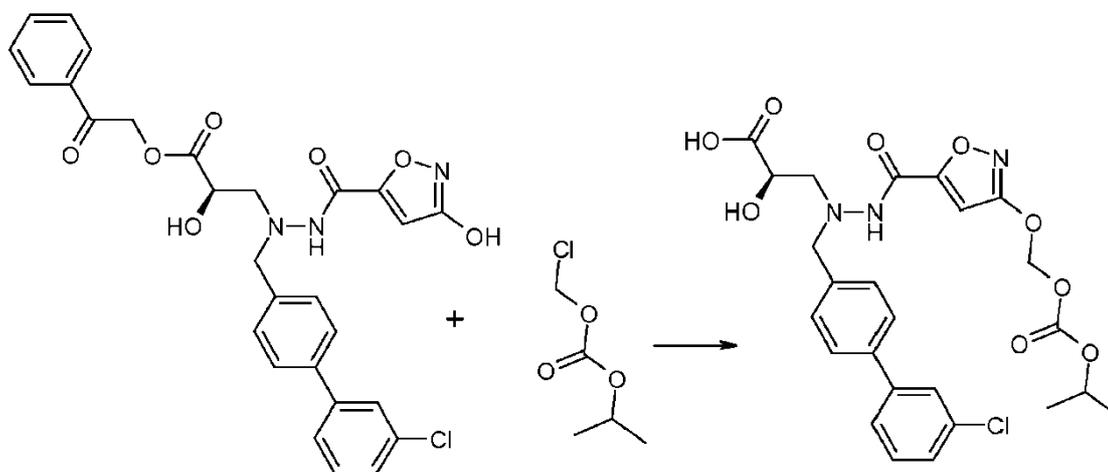
20 Una mezcla de butirato de clorometilo (20.5 μ L, 164 μ mol) y NaI (24.5 mg, 164 μ mol) en acetona (2.0 mL, 27 mmol) se agitó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una mezcla del éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (30.0 mg, 54.5 μ mol) y Et₃N (38.0 μ L, 273 μ mol) en acetona (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, se disolvió en AcOH (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron. Se añadió zinc (178 mg, 2.7 mmol) y AcOH (1.0 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (2.5 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆ClN₃O₈, 532.14; encontrado 532.2.

30 Ejemplo 8E: Ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-etoxicarboniloximetoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



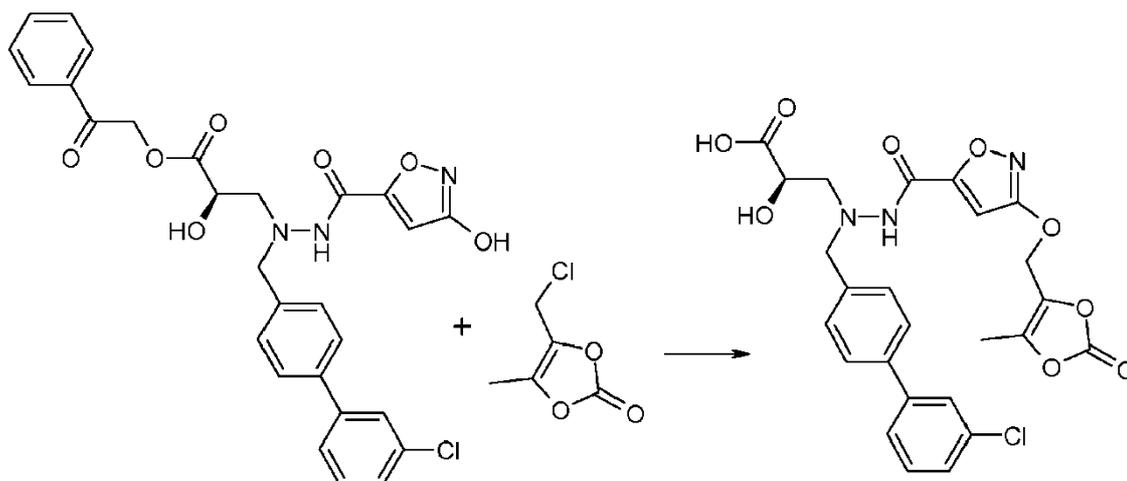
Una mezcla de clorometil etil carbonato (22.7 mg, 164 μ mol) y NaI (24.5 mg, 164 μ mol) en acetona (2.0 mL, 27 mmol) se agitó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a mezcla de éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 30.0 mg, 54.5 μ mol) y carbonato de cesio (17.8 mg, 0.054.5 μ mol) en acetona (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, se disolvió en AcOH (2 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. Se agregaron zinc (178 mg, 2.7 mmol) y AcOH (1.0 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (2.2 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄ClN₃O₉, 534.12; encontrado 534.3.

Ejemplo 8F: Ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-isopropoxycarboniloximetoxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



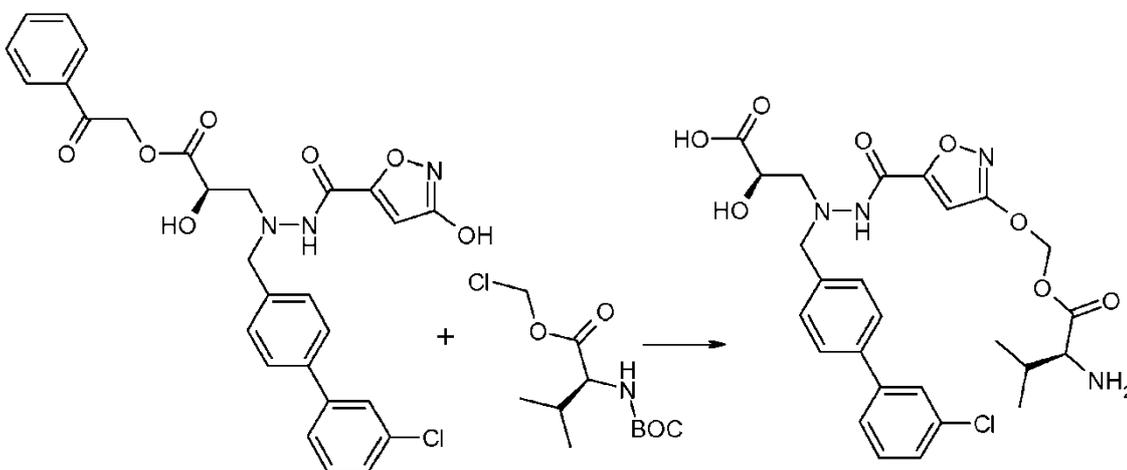
Una mezcla de isopropilcarbonato de clorometilo (15.6 mg, 102 μ mol) y NaI (15.3 mg, 102 μ mol) en acetona (0.7 mL, 10 mmol) se agitó a 65°C durante 1 hora, luego se agregó 2-oxo-2-feniletil éster de ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (20.0 mg, 36.4 μ mol) que había sido disuelto en acetona (0.4 mL, 5 mmol) a temperatura ambiente y se trató con carbonato de cesio (13.0 mg, 40 μ mol). La mezcla resultante se calentó luego a 40°C durante 1 hora. Se añadió DIPEA (0.2 mL, 1 mmol) y se continuó calentando durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (10.0 mL) y agua (2.0 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3.0 mL), NaCl acuoso saturado (3.0 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se agregaron zinc (90.8 mg, 1.4 mmol) y AcOH (0.5 mL, 9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se lavaron con AcOH (1.0 mL) y luego se filtraron. Los filtrados se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (3.8 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆Cl₃O₉ 548.14; encontrado 548.5.

Ejemplo 8G: Ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



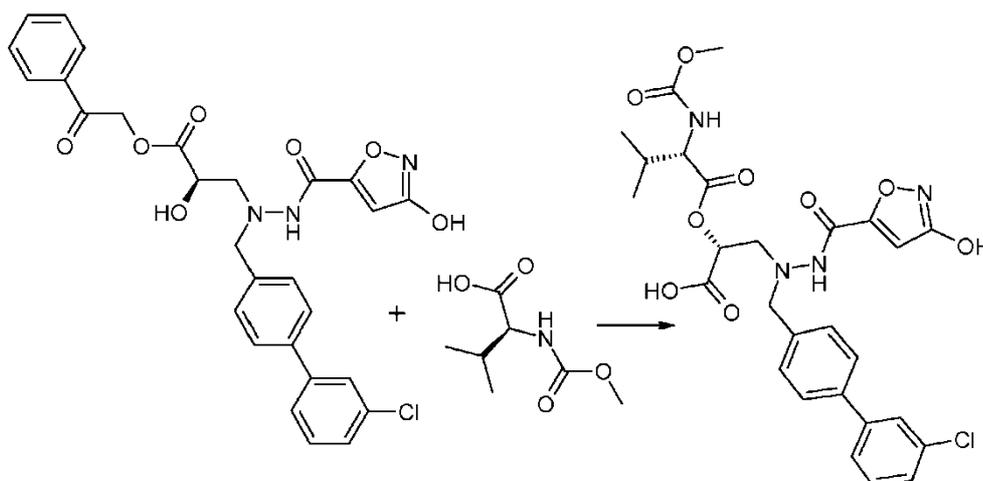
Una mezcla de 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (11.9 μl , 109 μmol) y NaI (16.4 mg, 109 μmol) en acetona (2.0 mL, 27 mmol) se agitó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una mezcla de ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-oxo-2-feniletíl éster (20.0 mg, 36.4 μmol) y carbonato de cesio (14.2 mg, 43.6 μmol) en acetona (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas, se concentró, se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos=0-100%). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. Se agregaron zinc (178 mg, 2.7 mmol) y AcOH (1.0 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se lavaron con AcOH (0.5 mL) y luego se filtraron. Los filtrados se combinaron y se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (2.8 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_9$, 544.10; encontrado 544.5.

Ejemplo 8H: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 5-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxietyl)-N'-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil) hidrazinocarbonil]isoxazol-3-iloximetil éster



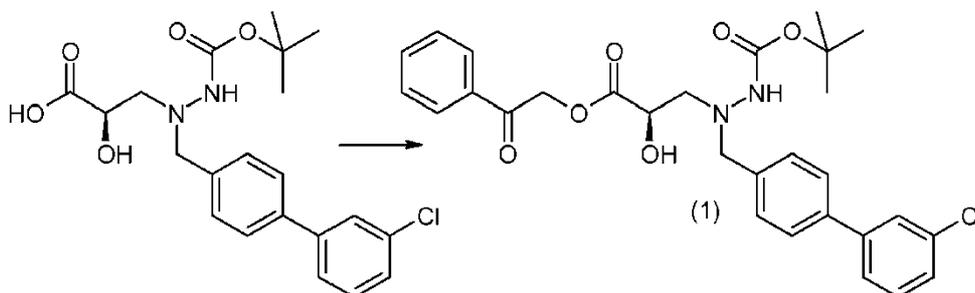
Una mezcla de éster clorometílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (52.8 mg, 198 μmol) y NaI (29.8 mg, 198 μmol) en acetona (1.0 mL, 14 mmol) se calentó a 65°C durante 1 hora, se añadieron entonces ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-oxo-2-éster feniletílico (36.4 mg, 66.2 μmol) y carbonato de cesio (25.9 mg, 79.4 μmol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 horas, se concentró, se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos = 0-100%). Se agregaron zinc (216 mg, 3.3 mmol) y AcOH (1.0 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró por evaporación rotatoria. Se añadieron TFA (0.1 mL, 1 mmol) y DCM (0.1 mL, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (1.5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (3.0 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_8$, 561.17; encontrado 561.2.

Ejemplo 81: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5)-carbonil]hidrazino]etil éster

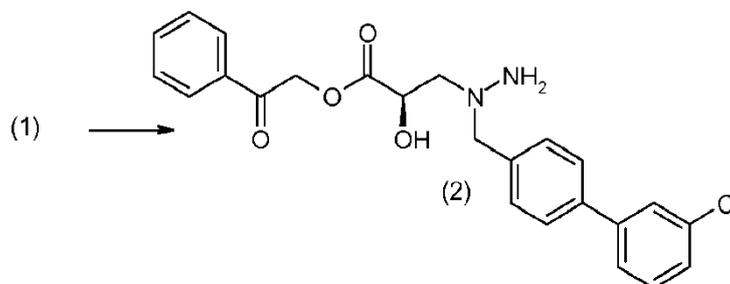


5 El ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (9.6 mg, 54.5 μmol) y HATU (23.5 mg, 62 μmol) se agitaron en DCM (1.0 mL, 16 mmol) durante 10 minutos. Se añadieron ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 2-oxo-2-feniletíl éster (20.0 mg, 36.4 μmol) y DIPEA (31.7 μL , 182 μmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos = 0-100%). Se agregaron zinc (119 mg, 1.8 mmol) y AcOH (0.5 mL, 9 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró. Los sólidos se lavaron con AcOH (1 mL) y se filtraron. Los filtrados combinados se purificaron por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título (0.8 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₉ClN₄O₉, 589.16; encontrado 589.3.

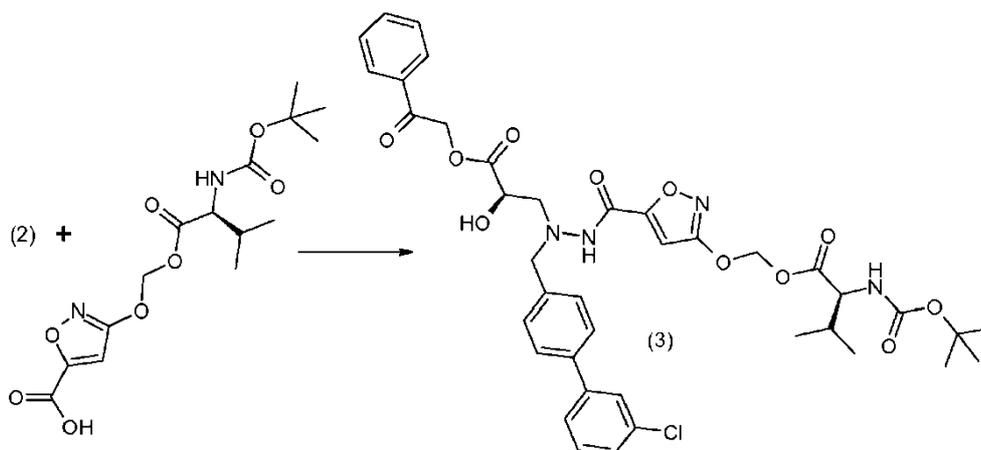
Ejemplo 8J: Ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbirfílico 5-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxietyl)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]isoxazol-3-iloximetil éster



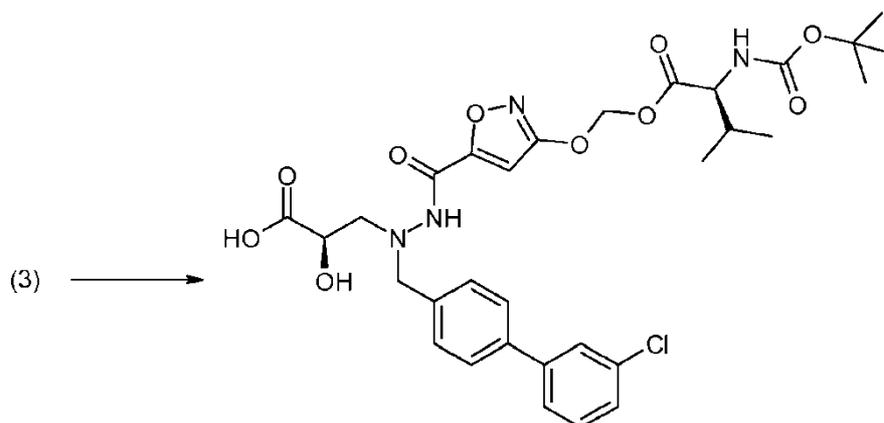
15 Se disolvió ácido (R)-3-[N'-t-butoxicarbonil-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (406 mg, 965 μmol) en DMF (5 mL). Se añadió carbonato de potasio (333 mg, 2.4 mmol) seguido de 2-bromo-1-feniletanona (230 mg, 1.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó (columna de fase normal CombiFlash). Las fracciones limpias se recogieron y combinaron para producir el Compuesto 1 (280 mg).



25 El compuesto 1 (200 mg, 371 μmol) se disolvió en MeCN (3 mL). Se añadió una solución de HCl 4.0 M en dioxano (928 μL , 3.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo, el Compuesto 2, se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

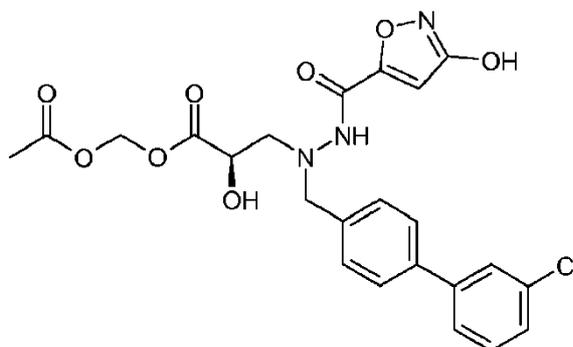


5 El ácido 3-((S)-2-t-butoxycarbonylamino-3-metilbutiriloximetoxi)isoxazol-5-carboxílico (44.1 mg, 123 μ mol) y HATU (78 mg, 205 μ mol) se combinaron en DMF (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregaron el Compuesto 2 (45 mg, 103 μ mol) y DIPEA (54 μ L, 307 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó (columna de fase normal CombiFlash). Las fracciones limpias se recogieron y combinaron para dar el Compuesto 3 (41 mg).



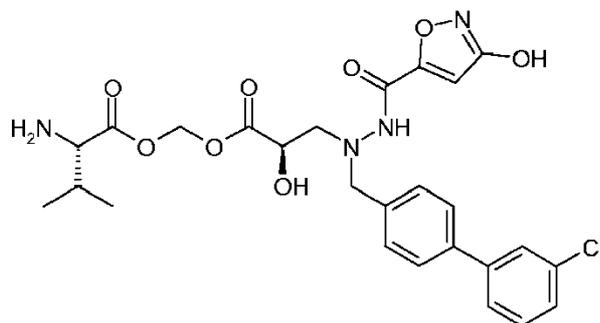
10 El Compuesto 3 (41 mg, 53 μ mol) se disolvió en AcOH (1 mL) y se añadió zinc (172 mg, 2.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos a 1 hora hasta que se completó la reacción. El zinc se retiró por filtración y la solución se purificó (columna en fase reversa) para producir el compuesto del título (7 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{37}ClN_4O_{10}$, 661.22; encontrado 661.2.

15 Ejemplo 8K: Ácido (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico acetoximetil éster



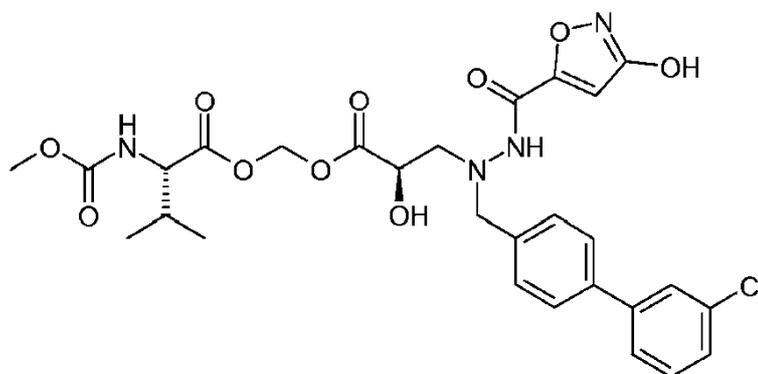
20 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 8L: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



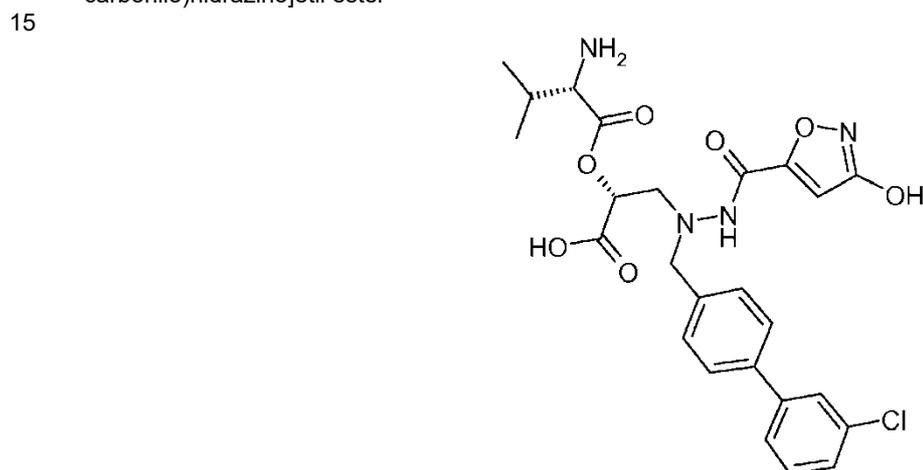
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

- 5 Ejemplo 8M: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidromisoxazol-5-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropioniloximetil éster



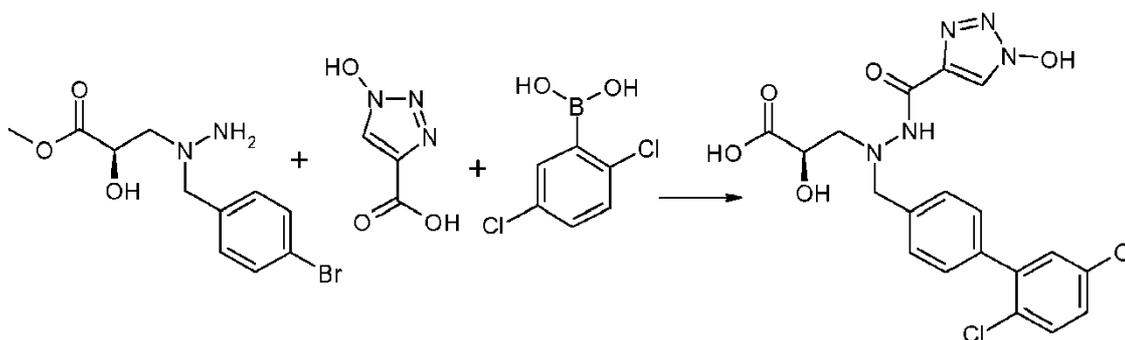
- 10 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 8N: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico (R)-1-carboxi-2-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonilo)hidrazino]etil éster



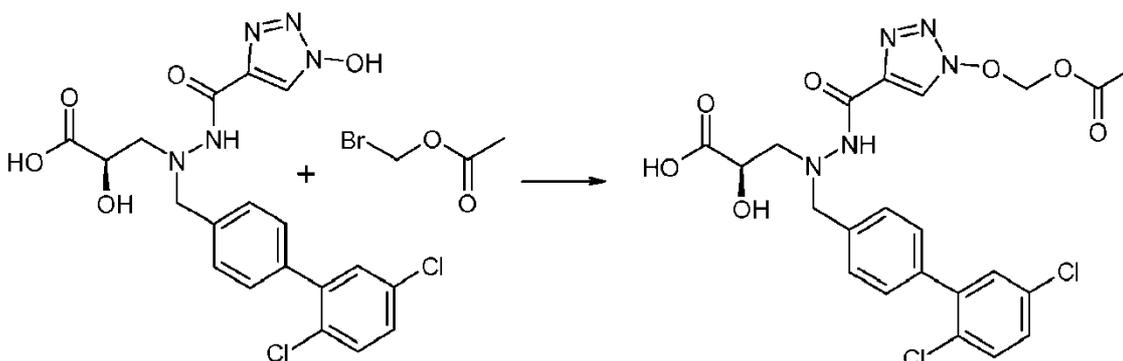
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

- 20 Ejemplo 9A: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-Diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



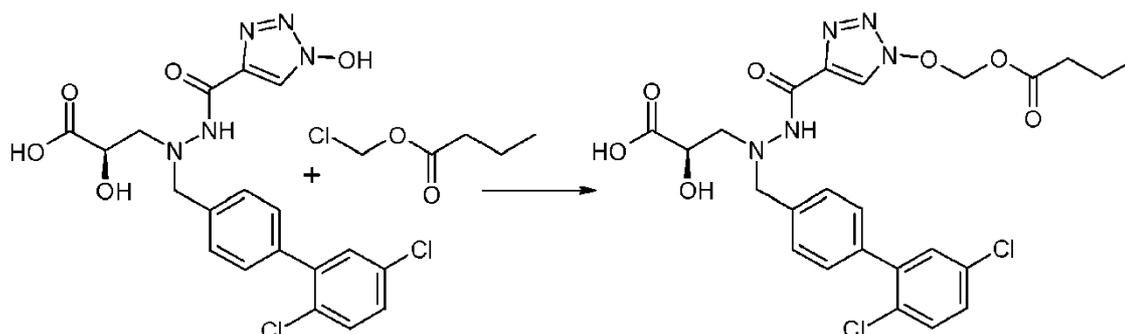
5 El ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (42.6 mg, 330 μmol) y HATU (125 mg, 330 μmol) se combinaron en DMF (2 mL) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (86 μL , 495 μmol) y éster metílico del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (50 mg, 0.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida y el producto se disolvió en EtOH (0.8 mL, 10 mmol) y agua (0.2 mL, 10 mmol). Se añadieron ácido 2,5-diclorofenilborónico (57 mg, 297 μmol), K_2CO_3 (68 mg, 495 μmol) y SilicaCat[®]DPP-Pd (0.28 mmol/g de carga; 58.9 mg, 16.5 μmol) y la mezcla resultante se calentó a 120°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró y se añadió LiOH acuoso 1M (1.2 mL, 1.2 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó (1 hora), luego se aspiró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal de TFA (14 mg, pureza del 95%). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$, 466.06; encontrado 466.2.

15 Ejemplo 9B: Ácido (R)-3-[N'-(1-Acetoximetoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



20 Se añadió acetato de bromometilo (15.3 mg, 100 μmol) a una solución de ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (31.2 mg, 66.8 μmol) en acetona (0.5 mL, 6.8 mmol) seguido de Et_3N (18.6 μl , 134 μmol). La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 1 hora. La mezcla se concentró entonces al vacío para dar un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna preparativa a escala C18, columna pequeña, usando 30-90% de MeCN en agua con 0.05% de TFA) para producir el compuesto del título (5.2 mg, pureza del 96%) como un sólido blanco. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7$, 538.08; encontrado 538.1.

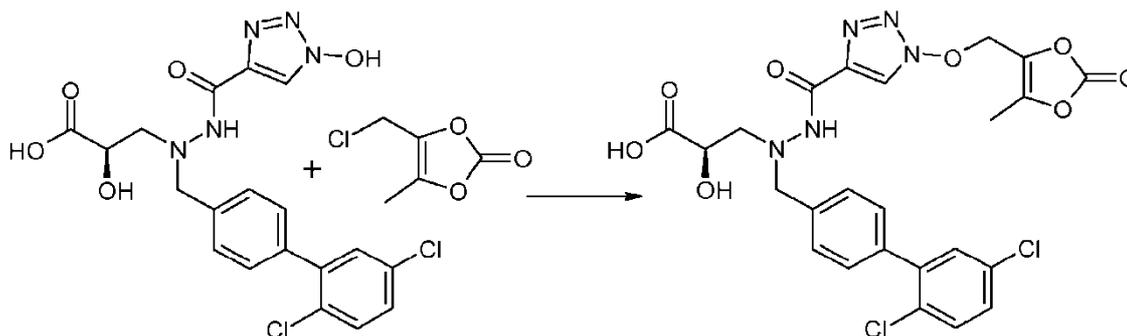
25 Ejemplo 9C: Ácido butírico 4-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxietil)-N'-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil-[1,2,3]triazol-1-iloximetil éster



30

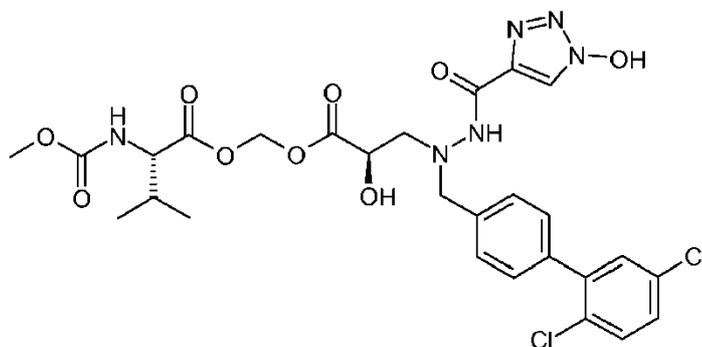
Se añadió butirato de clorometil (13.7 mg, 100 μ mol) a una solución de ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (31.2 mg, 66.8 μ mol) en acetona (0.5 mL, 6.8 mmol) seguido de Et₃N (18.6 μ l, 134 μ mol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se concentró entonces al vacío para dar un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna preparativa a escala C18, columna pequeña, usando 30-90% de MeCN en agua con 0.05% de TFA) para producir el compuesto del título (6.1 mg, pureza 99%) como un sólido blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅Cl₂N₅O₇, 566.11; encontrado 566.1.

Ejemplo 9D: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-Diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico



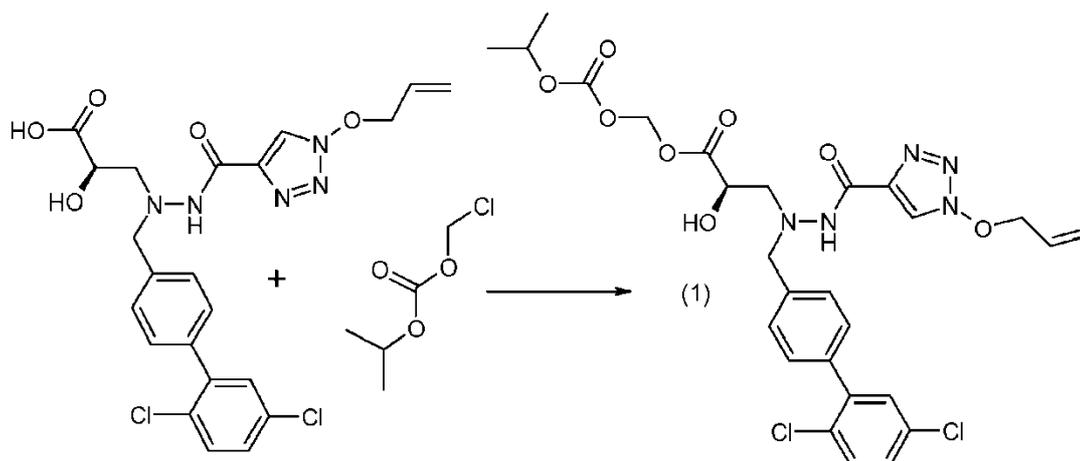
Se añadió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (14.9 mg, 100 μ mol) a una solución de ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ácido ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (31.2 mg, 66.8 μ mol) en acetona (0.5 mL, 6.8 mmol) seguido de Et₃N (18.6 μ l, 134 μ mol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se concentró entonces al vacío para dar un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía en columna C18 a escala preparativa, columna pequeña, usando MeCN al 30-90% en agua con TFA al 0.05%) para producir el compuesto del título (10.0 mg, pureza 99%) como un sólido blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₁Cl₂N₅O₈, 578.08; encontrado 578.1.

Ejemplo 9E: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiioniloximetil éster



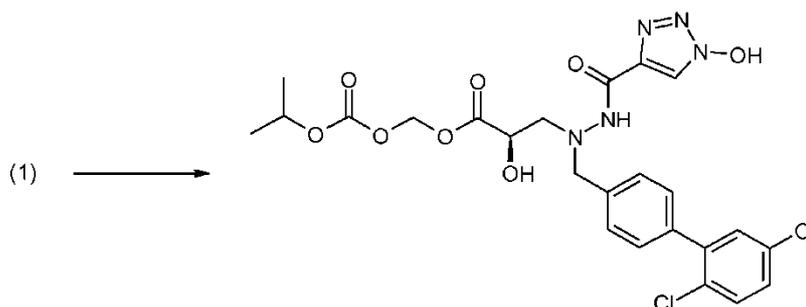
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 9F: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-Diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico isopropoxycarboniloximetil éster



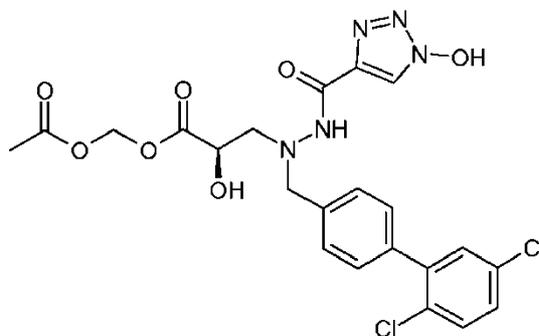
5 A una mezcla de ácido (R)-3-[N'-(1-allyloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetilo)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico (400 mg, 790 μmol) y clorometil éster isopropil éster del ácido carbónico (1.5 mL) se añadieron NaI (237 mg, 1.6 mmol) y lutidina (166 mg, 1.6 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar el Compuesto 1 como un sólido amarillo claro (230 mg). LC-MS: 622 [M+H]⁺.

10



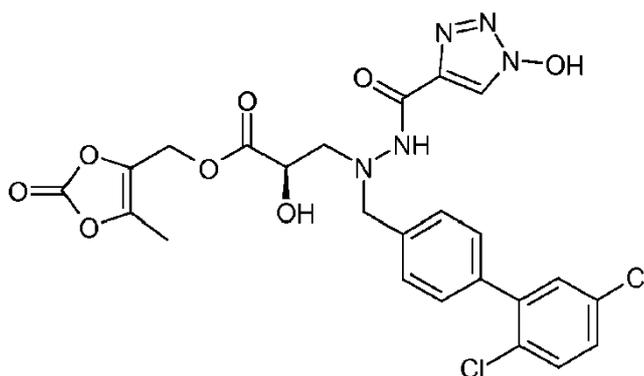
15 A una solución del Compuesto 1 (230 mg, 370 μmol) en THF (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64 mg, 56 μmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (577 mg, 3.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 μ ; MeCN- H_2O (TFA al 0.1%) del 50% al 90%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg). LC-MS: 582 [M+H]⁺. ¹H-RMN (MeOD, 400 Hz): δ 1.13-1.24 (d, 6H), 3.33-3.36 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.34-4.35 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 7.15-7.38 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 3H), 8.11 (s, 1H).

20 Ejemplo 9G: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico acetoximetil éster



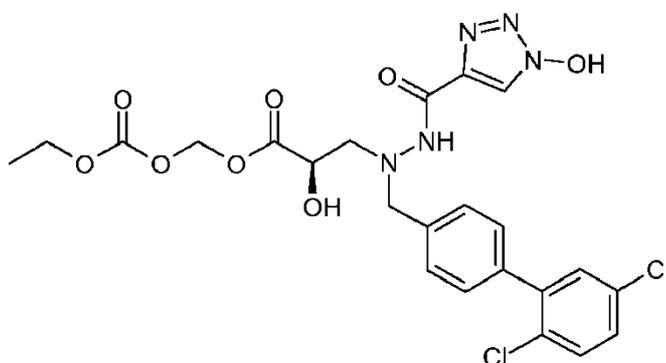
25 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 9H: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster



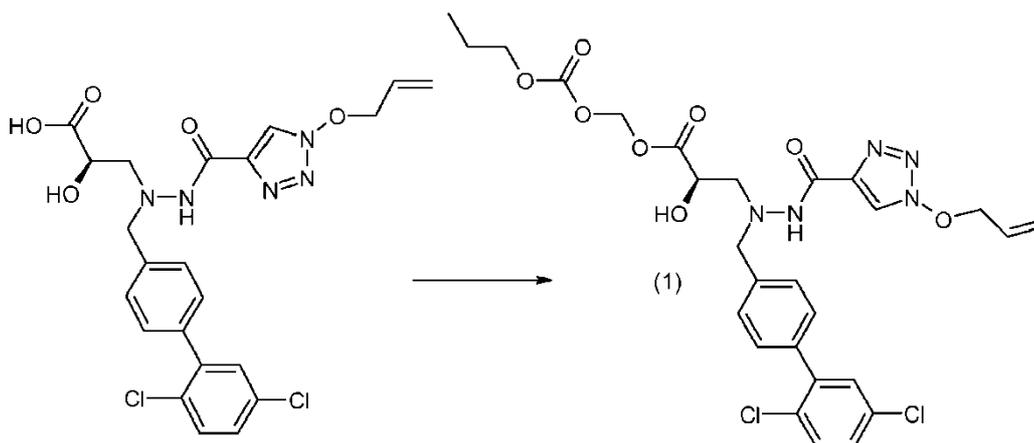
Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

- 5 Ejemplo 9I: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-Diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi propiónico etoxicarboniloximetil éster

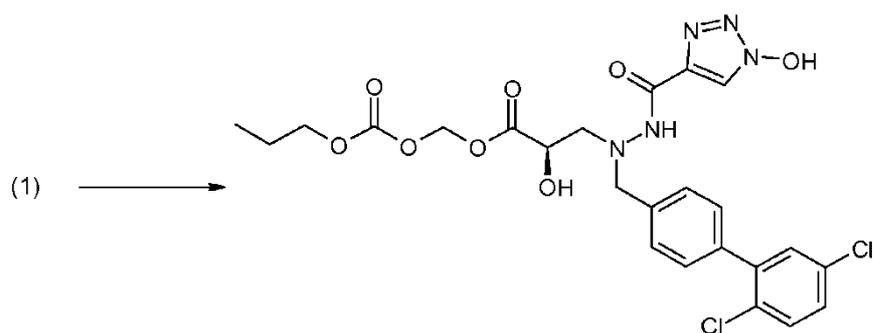


- 10 Usando los procedimientos descritos en el presente documento, también se puede preparar el compuesto del título.

Ejemplo 9J: Ácido butírico (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi propioniloximetil éster

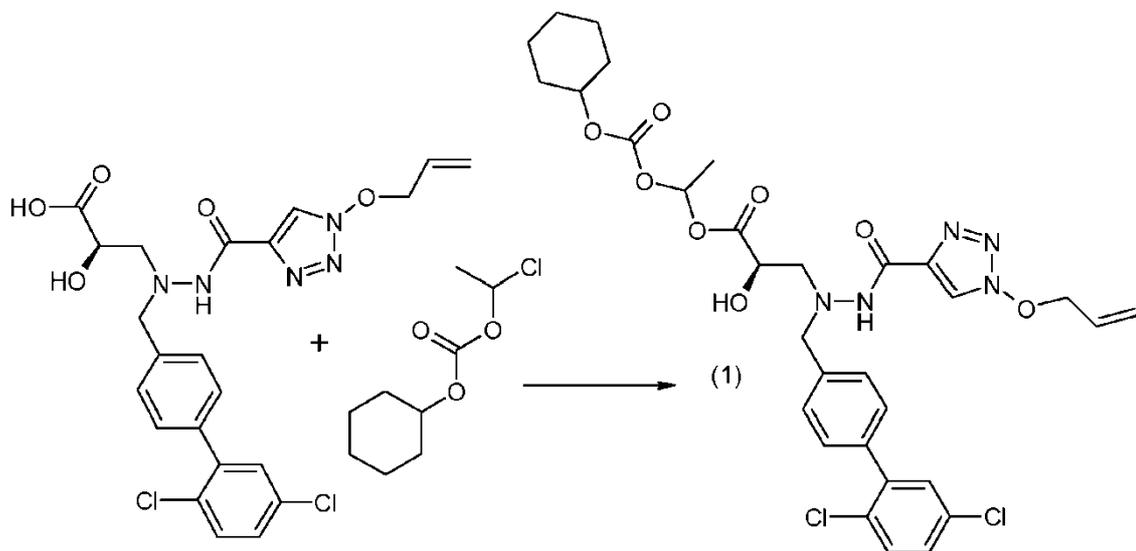


- 15 A una mezcla de ácido (R)-3-[N'-(1-alioloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-N-(2',5-diclorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi propiónico (300 mg, 590 μmol) y butirato de clorometilo (1.5 mL) se añadieron NaI (178 mg, 1.2 mmol) y lutidina (124 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice: malla 200-300; elución con PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar el Compuesto 1 como un sólido amarillo claro (220 mg). LC-MS: 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 608 $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$.
- 20

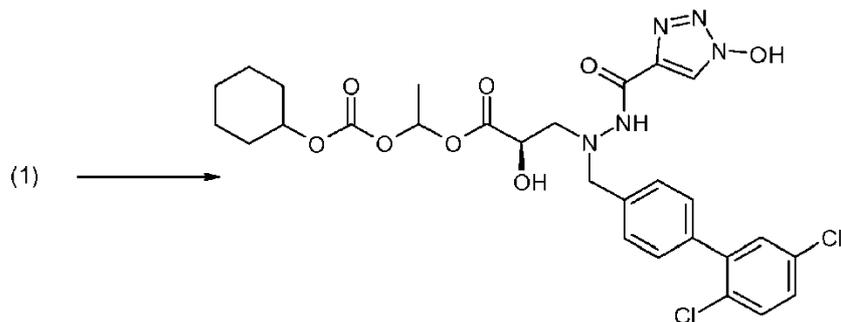


A una solución del Compuesto 1 (220 mg, 360 μmol) en THF (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 20 μmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (525 mg, 3.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 μ ; MeCN-H₂O (0.1% de TFA) del 60% al 90%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg). LC-MS: 566 [M+H]⁺, 568 [(M+2) +H]⁺. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 Hz): δ 0.93 (t, 3H), 1.62 (q, 2H), 2.31 (t, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.75 (dd, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.47-7.54 (m, 3H), 8.20 (s, 1H).

10 Ejemplo 9K: Ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxi propiónico 1-ciclohexiloxycarboniloxietil éster

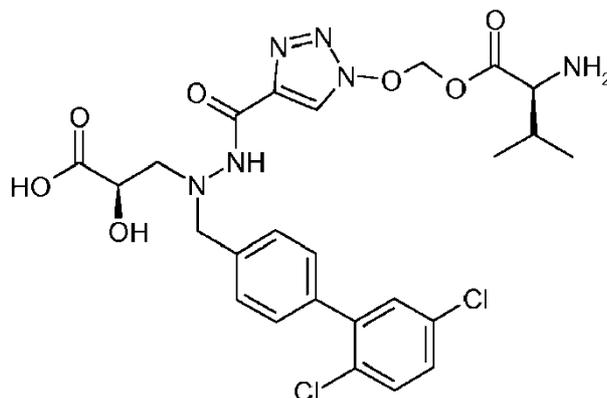


15 A una mezcla de ácido (R)-3-[N'-(1-allyloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi propiónico (300 mg, 590 μmol) y ácido carbónico 1-cloro-etil éster ciclohexil éster (1.5 mL) se añadieron NaI (178 mg, 1.2 mmol) y lutidina (124 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar el Compuesto 1 como un sólido amarillo claro. (200 mg). LC-MS: 676 [M+H]⁺.



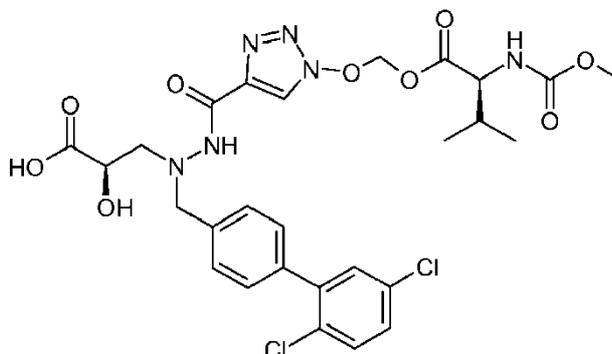
A una solución del Compuesto 1 (200 mg, 296 μmol) en THF (5 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 mg, 40 μmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (461 mg, 3.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 μ ; MeCN- H_2O (0.1% de TFA) del 60% al 90%] para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg). LC-MS: 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN (MeOD, 400 Hz): δ 1.29-1.55 (m, 9H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 6.67-6.74 (q, 1H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.46-7.53 (m, 3H), 8.19 (s, 1H).

Ejemplo 9L: Ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico 4-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]-[1,2,3]triazol-1-iloximetil éster



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

Ejemplo 9M: Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico 4-[N'-((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)hidrazinocarbonil]-[1,2,3]triazol-1-iloximetil éster



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

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

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

Extracción de la actividad NEP de los riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de los riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron riñones completos en solución salina tamponada con fosfato frío (PBS) y se llevaron en regulador de lisis helado (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil) aminometano (Tris) 50 mM (Tris) pH 7.5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en una proporción de 5 mL de regulador por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo utilizando un triturador de tejidos de mano Polytron. Los homogeneizados se centrifugaron a 1000 x g en un rotor de cubeta oscilante durante 5 minutos a 3°C. El sedimento se resuspendió en 20 mL de regulador de lisis helado y se incubó en hielo durante 30 minutos. Las muestras (15-20 mL) se colocaron en capas sobre 25 mL de regulador amortiguador helado (6% p/v de sacarosa, 50 mM pH 7.5 Tris, 150 mM NaCl, 0.06%, Triton X-114), se calentaron a 37°C durante 3-5 minutos y centrifugado a 1000 x g en un rotor de cubeta giratoria a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se retiraron por aspiración, dejando un precipitado aceitoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración del 50% y las muestras se almacenaron a -20°C. Las

concentraciones de proteína se cuantificaron utilizando un sistema de detección de BCA con albúmina de suero bovino (BSA) como estándar.

Ensayos de inhibición enzimática

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

Los ensayos se realizaron en placas opacas blancas de 384 pozos a 37°C utilizando los sustratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en regulador de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7.5, NaCl 100 mM, monolaurato de polietilenglicol sorbitano al 0.01%. (Tween-20), ZnSO₄ 10 µM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7.5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0.01%, ZnSO₄ 1 µM). Las enzimas respectivas se usaron en concentraciones que dieron como resultado una proteólisis cuantitativa de 1 µM de sustrato después de 20 minutos a 37°C.

Los compuestos de ensayo se ensayaron en el intervalo de concentraciones de 10 µM a 20 pM. Los compuestos de ensayo se agregaron a las enzimas y se incubaron durante 30 minutos a 37°C antes de iniciar la reacción mediante la adición de sustrato. Las reacciones se terminaron después de 20 minutos de incubación a 37°C mediante la adición de ácido acético glacial hasta una concentración final de 3.6% (v/v).

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

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

donde v es la velocidad de reacción, v_0 es la velocidad de reacción no inhibida, I es la concentración del inhibidor y K^i es la constante de inhibición aparente.

El compuesto de fórmula I' (Ejemplo 1A) se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. Los compuestos profármacos de los Ejemplos 1B y 1C no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que estos profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto de fórmula II' (Ejemplo 2A) se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. El compuesto profármaco del Ejemplo 2B no inhibió la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probó ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto de fórmula III' (Ejemplo 3A) se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. Los compuestos profármacos de los Ejemplos 3B-L no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto de fórmula IV' (Ejemplo 4A) se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. Los compuestos profármacos de los Ejemplos 4B-Q no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que estos profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto de fórmula V' (Ejemplo 5A) se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. El compuesto profármaco de los Ejemplos 5B-K no inhibió la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probó ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto del Ejemplo 6A se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. Los compuestos profármacos de los Ejemplos 6B-P no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que estos profármacos tengan actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto de fórmula VII' se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥9.0. Los compuestos profármacos de los Ejemplos 7A-E y 7J no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

El compuesto de fórmula VIII' se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i a la NEP humana de ≥ 9.0 . Los compuestos profármacos de los Ejemplos 8A-I no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

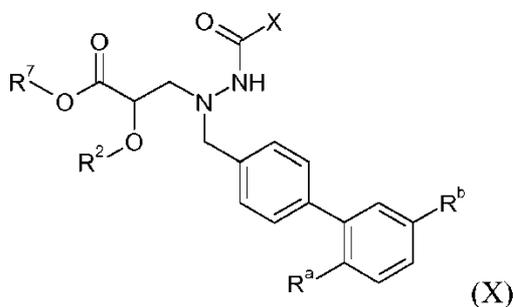
5

El compuesto del Ejemplo 9A se probó en este ensayo y se encontró que tenía un valor de pK_i en la NEP humana de ≥ 9.0 . El/los compuestos profármaco de los Ejemplos 9B-K no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o no se probaron ya que no se esperaba actividad en este ensayo; sin embargo, con base en la actividad de la forma activa, se espera que este profármaco tenga actividad de NEP *in vivo*.

10

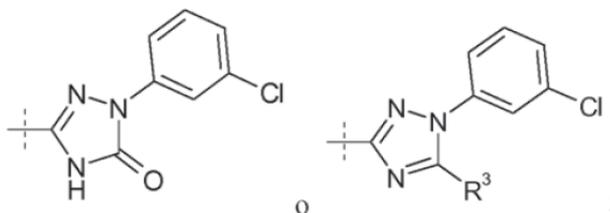
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula X:



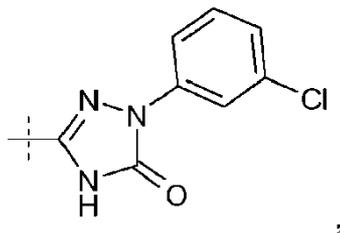
5

(i) R^a es F; R^b es Cl; X es



10

y cuando X es:



15

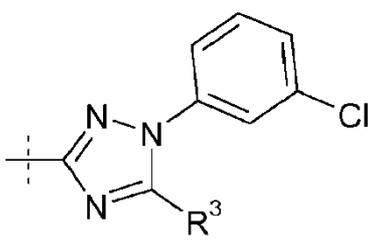
R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O- alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

20

o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; y

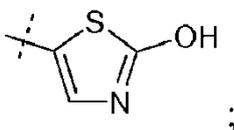
25

cuando X es:



R² es H, R³ es -OH y R⁷ se selecciona entre -CH₂OC(O)CH₃ y -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]NH₂; o R² es H, R³ se selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃ y -OCH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es H; o

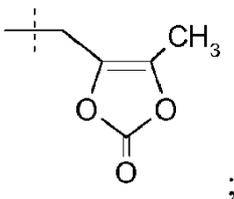
5 (ii) R^a es F; R^b es Cl; X es



y

10 R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

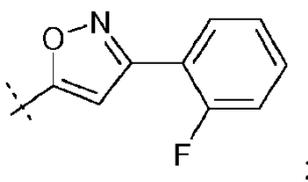
15



o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o

20

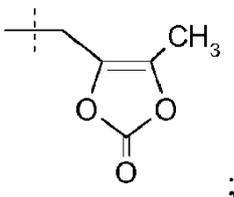
(iii) R^a es F; R^b es Cl; X es



25 y

R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cO(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

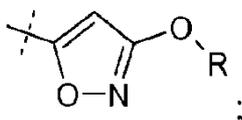
30



o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o

35

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

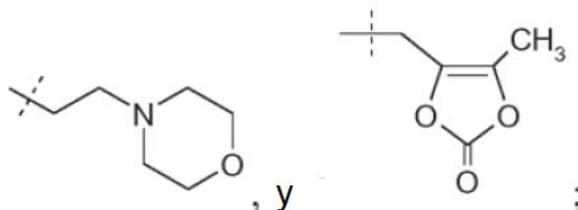


40

R es H o -CH₃; y

R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)-COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)-O-ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo,

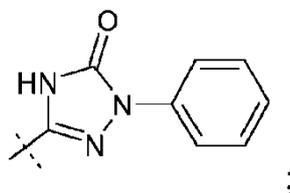
5



o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o R² es -C(O)CH₂NH₂ y R⁷ es -CH₂CH₃; o

10

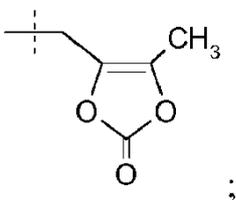
(v) R^a es F; R^b es Cl; X es



15

y R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y

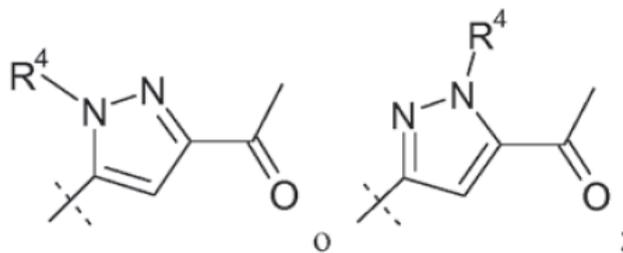
20



o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁷ es H; o

25

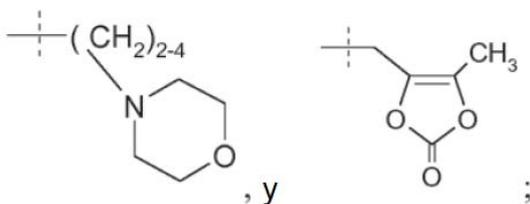
(vi) R^a es F; R^b es Cl; X es



30 y

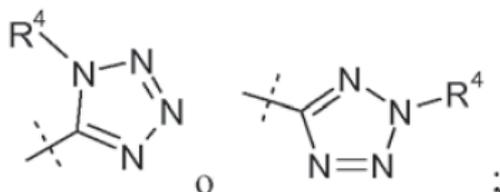
R² y R⁴ son H, y R⁷ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)-O-ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo,

35



5 o R² es H, R⁴ se selecciona de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ es H; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R⁴ es H, y R⁷ es H; o R² es H, R⁴ es -CH₂-OP(O)(OR^e)₂ o -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂; o R² es -C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, R⁴ es H, y R⁷ es -CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂; o

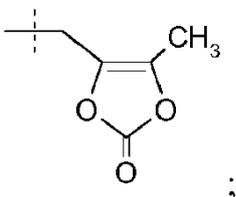
(vii) R^a es F; R^b es Cl; X es



10

y

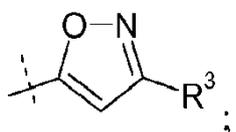
15 R² y R⁴ son H, y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)-COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O- ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, bencilo, y



20

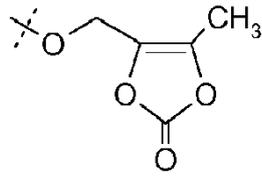
o R² es H, R⁴ se selecciona de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y R⁷ se selecciona de H y -CH₂CH₃; o R² se selecciona entre -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, y R⁴ y R⁷ son H; o

25 (viii) R^a es H; R^b es Cl; X es



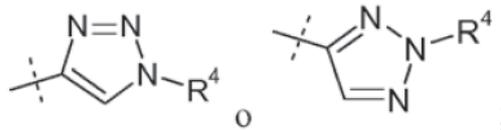
30 y

35 R² es H, R³ es -OH y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O- ciclohexilo, -alquilenos C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, y -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; o R² se selecciona de -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R³ es -OH, y R⁷ es H; o R² es H, R³ se selecciona de -OCHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -OCH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y



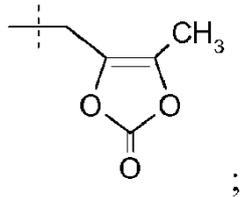
y R⁷ es H; o

5 (ix) R^a es Cl; R^b es Cl; X es



y

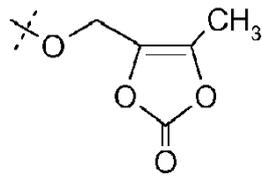
10 R² es H, R⁴ es -OH, y R⁷ se selecciona de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquilo C₂₋₄, -CHR^cOC(O)O- ciclohexilo, -alquileo C₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y



15

o R² se selecciona de -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, y -P(O)(OR^e)₂, R⁴ es -OH, y R⁷ es H; o R² es H, R⁴ se selecciona de OCHR^cOC(O)-alquilo C₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y

20



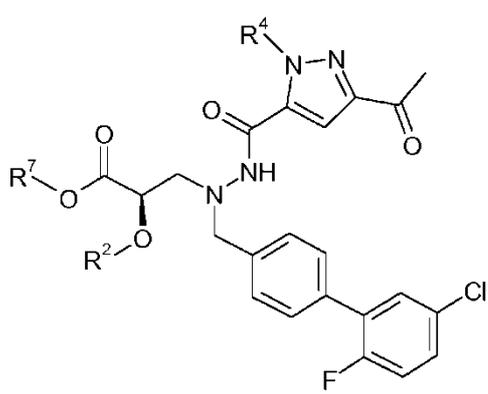
y R⁷ es H;

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

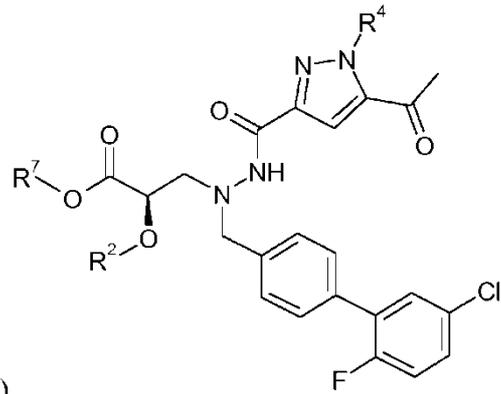
y cada R^e es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



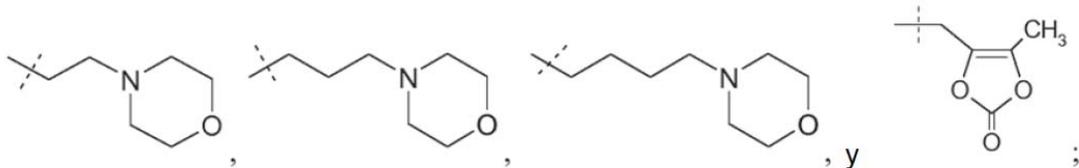
(VIa)



(VIb).

en donde:

- 5 R^2 es H, R^4 es H, y R^7 se selecciona de H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$,



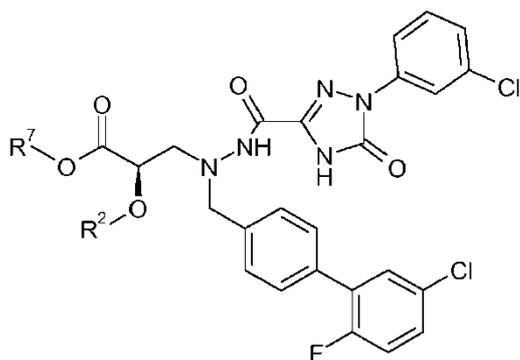
- 10 o R^2 es H, R^4 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{-NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y R^7 es H; o

R^2 se selecciona de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 es H, y R^7 es H; o

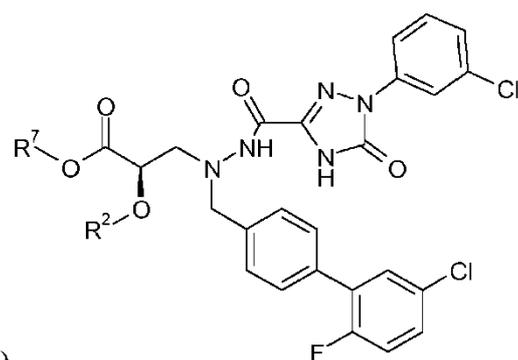
- 15 R^2 es H, R^4 es $-\text{CH}_2\text{-OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y R^7 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; o

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

3. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula Ia o Ib:



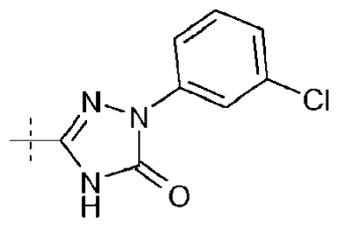
(Ia)



(Ib).

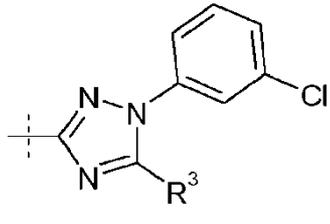
20

donde X es:



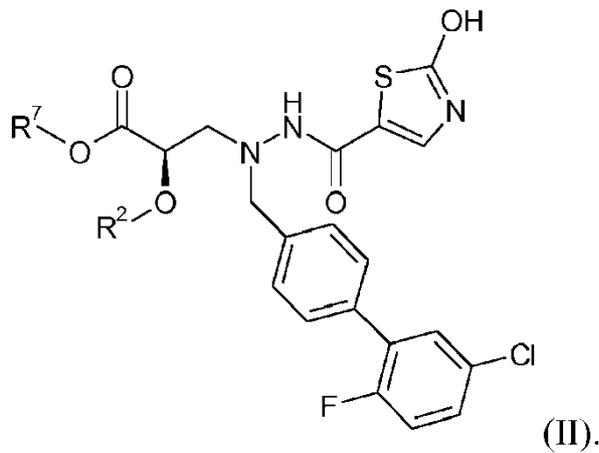
25

R² es H y R⁷ se selecciona de -CH₂CH₃ y -CH₂CH(CH₃)₂; o X es:



5 R² es H, R³ es -OH, y R⁷ se selecciona de -CH₂OC(O)CH₃ y -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂; o R² es H, R³ se selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃ y -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y R⁷ es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula II:

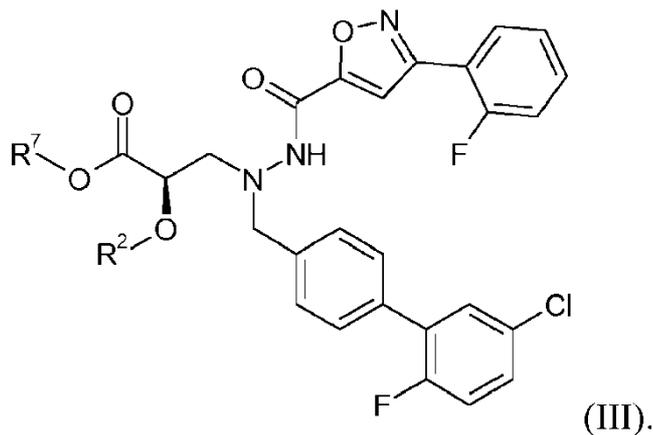


10

donde R² es H y R⁷ es -CH₂CH₃.

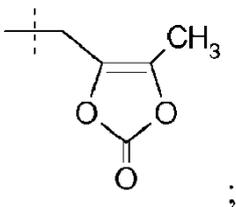
5. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula III:

15



donde R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₂CF₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y

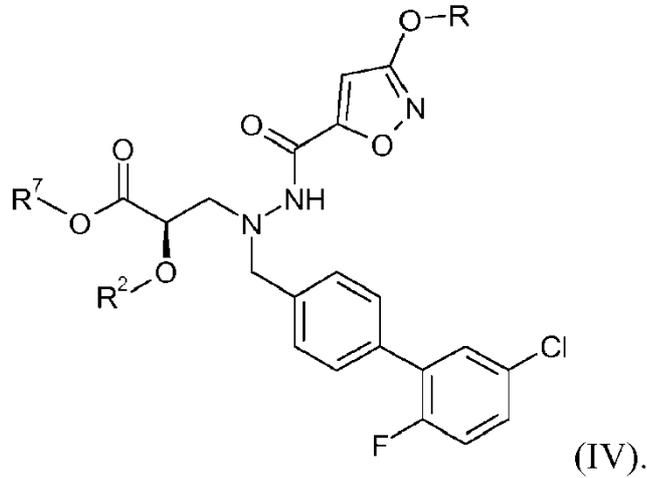
20



o R² es -P(O)(OH)₂ y R⁷ es H.

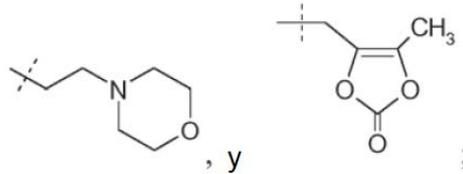
6. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula IV:

5



donde R es -CH₃, R² es H, y R⁷ se selecciona entre -CH₂CF₂CF₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃,
 -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -
 CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃,

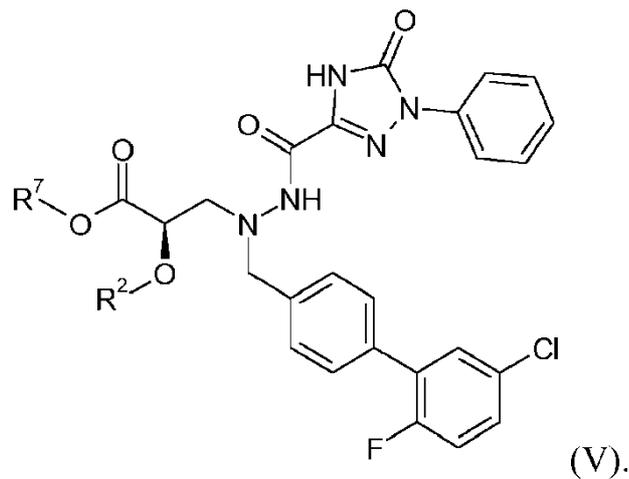
10



o R es -CH₃; R² se selecciona de -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂NH₂, -C(O)CH(CH₃)NH₂, -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, y -
 C(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y R⁷ es H; o R es -CH₃, R² es -C(O)CH₂NH₂, y R⁷ es -CH₂CH₃.

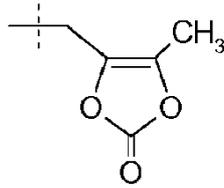
15

7. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula V:

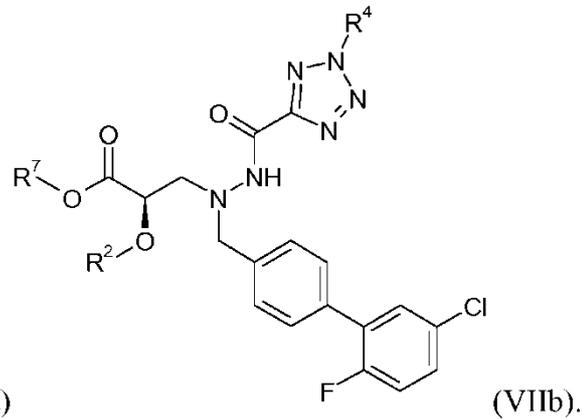
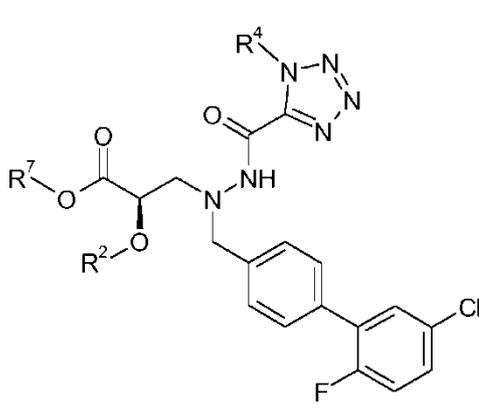


20

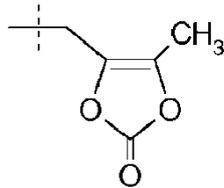
donde R² es H y R⁷ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃,
 -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O- ciclohexilo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-
 NHC(O)OCH₃, y



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

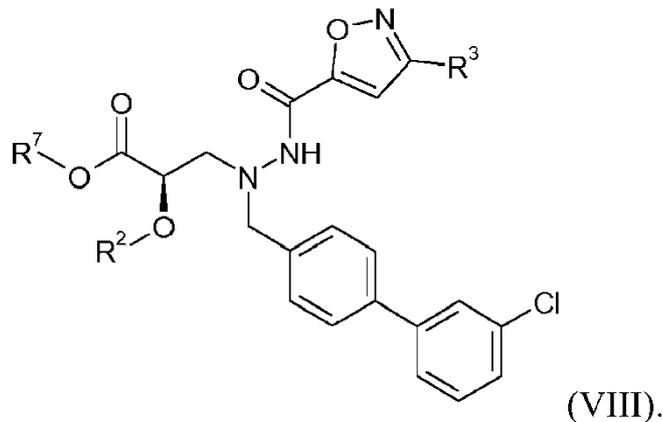


5 donde R^2 y R^4 son H, y R^7 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y

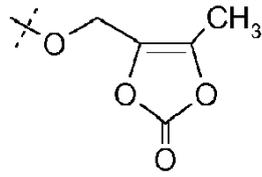


10 o R^2 es H, R^4 es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y R^7 se selecciona de H y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; o R^2 se selecciona de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y R^4 y R^7 son H.

15 9. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula VIII:

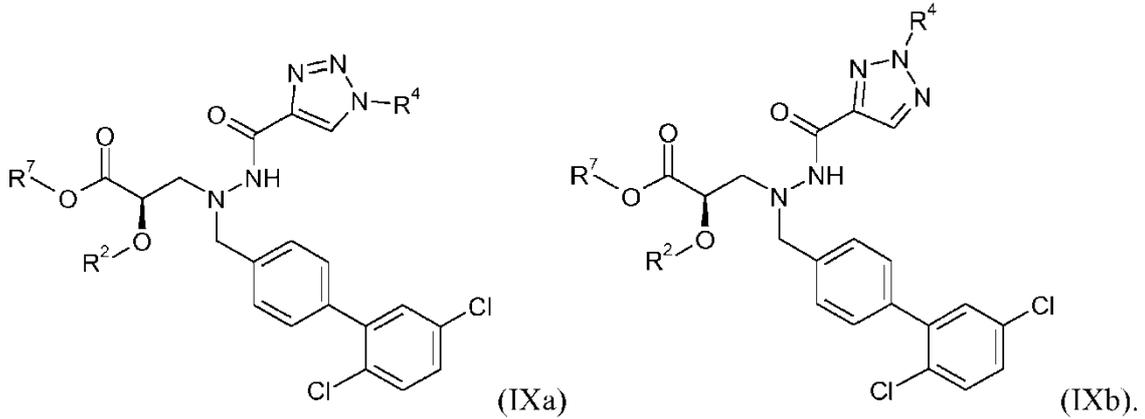


20 donde R^2 es H, R^3 es $-\text{OH}$, y R^7 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, y $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$; o R^2 se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

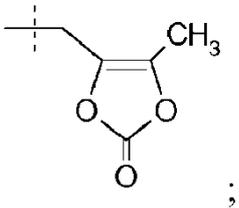


y R⁷ es H.

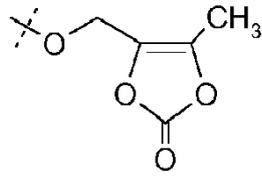
5 10. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula IXa o IXb:



10 donde R² es H, R⁴ es -OH y R⁷ se selecciona de -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OC(O)O- ciclohexilo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y



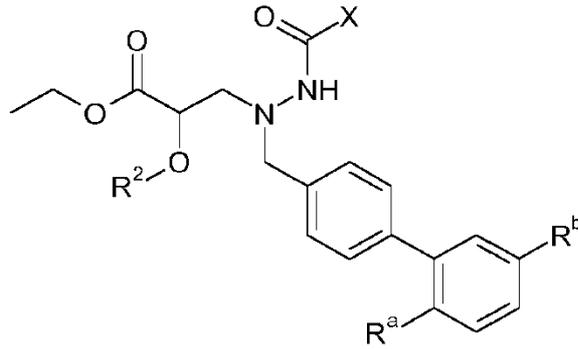
15 o R₂ es H, R₄ se selecciona de -OCH₂OC(O)CH₃, -OCH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y



y R⁷ es H.

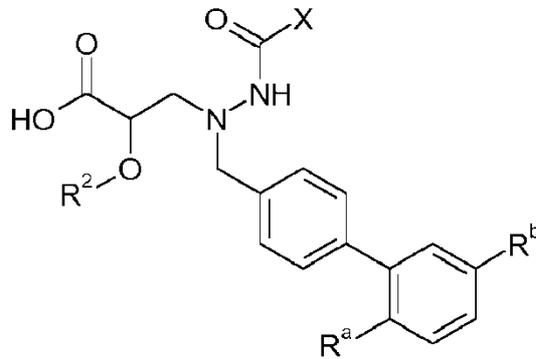
20 11. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la etapa de:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



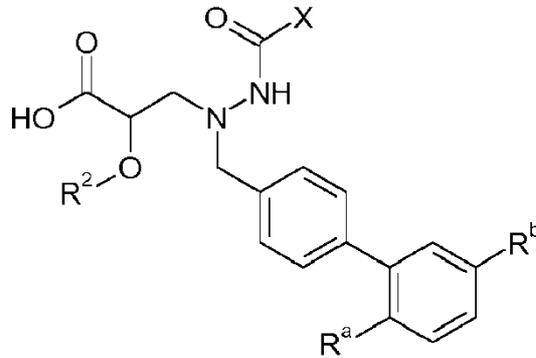
con un compuesto de fórmula HO-R⁷ en una reacción de transesterificación; o

5 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



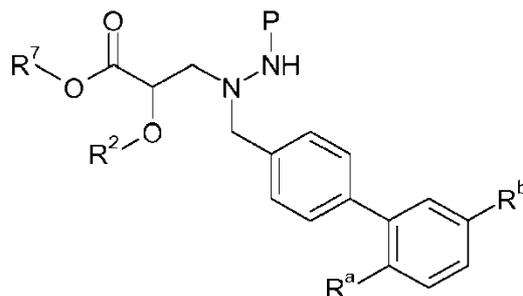
con un compuesto de fórmula L-R⁷ en una reacción de sustitución nucleófila, donde L es un grupo saliente; o

10 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



15 con un compuesto de fórmula L-R² en una reacción de sustitución nucleófila, donde L es un grupo saliente; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20 con un compuesto de fórmula HOOC-X en una reacción de acoplamiento, donde P es H o un grupo amino protector;

para producir un compuesto de fórmula X.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y opcionalmente

5 que además comprende un agente terapéutico seleccionado entre antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor α -adrenérgico, antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico, agonistas del receptor β_2 -adrenérgico, antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción doble/antagonistas del receptor α_1 , disruptores avanzados del producto final de glicación, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores de la aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina de acción doble/nepililina, activadores y estimuladores de la enzima convertidora de la angiotensina 2, vacunas de la angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes anticonceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 y antagonistas del receptor AT_1 de doble acción/inhibidores de la nepililina y bloqueadores multifuncionales del receptor de angiotensina, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la quinasa, digoxina, diuréticos, agonistas de la dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, inhibidores de la recaptación de monoaminas, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de la deposición de péptidos natriuréticos, inhibidores de la nepililina donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil d-aspartato, agonistas del receptor de opioides, inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de la prostaglandina, agonistas del receptor de la prostaglandina, inhibidores de la renina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, inhibidores y activadores de la ciclización de guanilato soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores de vasopresina y combinaciones de los mismos.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico adicional opcional es un antagonista del receptor AT_1 .

14. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en terapia.

15. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 14, para uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal.