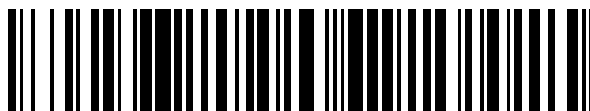


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 628**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165	(2006.01)	C07D 319/06	(2006.01)
A61K 31/215	(2006.01)	C07D 207/263	(2006.01)
C07C 231/02	(2006.01)	C07C 243/26	(2006.01)
C07C 233/56	(2006.01)		
C07C 241/04	(2006.01)		
C07C 271/22	(2006.01)		
C07C 317/40	(2006.01)		
A61P 5/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 317/40	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2012 PCT/US2012/063036**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13067163**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2012 E 12783830 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2773335**

54 Título: **Amidas de ácido oxálico como inhibidores de neprilisina, composición farmacéutica basada en ellas y su preparación**

30 Prioridad:
02.11.2011 US 201161554625 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

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

72 Inventor/es:
**HUGHES, ADAM;
FENSTER, ERIK;
FLEURY, MELISSA;
GENDRON, ROLAND y
MORAN, EDMUND, J.**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 625 628 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

Amidas de ácido oxálico como inhibidores de neprilisina, composición farmacéutica basada en ellas y su preparación

5 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION

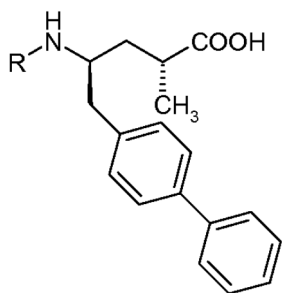
10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos con acción inhibitoria de la neprilisina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a procesos para prepararlos, y es aplicable en métodos que emplean dichos compuestos para tratar enfermedades tales como hipertensión, fallo cardíaco, hipertensión pulmonar y enfermedad renal.

ESTADO TÉCNICO

15 La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP) es una metalopeptidasa Zn^{2+} unida a la membrana endotelial, que se encuentra en muchos órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, los riñones, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y el sistema vascular periférico. La NEP degrada e inactiva varios péptidos endógenos, tales como encefalinas, bradiquinina circulante, péptidos de angiotensina y péptidos natriuréticos, de los cuales
20 estos últimos tienen varios efectos, incluyendo, por ejemplo, la vasodilatación y la natriuresis/diuresis, así como la inhibición de la hipertrofia cardíaca y de la fibrosis ventricular. Por consiguiente la NEP juega un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea y en la salud cardiovascular.

25 Los inhibidores de NEP tales como tiorfán, candoxatril y candoxatrilato se han estudiado como agentes terapéuticos potenciales. La patente US 2010/305145 revela compuestos inhibidores de NEP. También se conocen compuestos que inhiben tanto la NEP como el enzima convertidor de angiotensina-I (ECA), incluyendo omapatrilato, gempatrilato y sampatrilato. Conocidos como inhibidores de la vasopectidasa, esta última clase de compuestos está descrita en Robl y otros (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

30 Ksander y otros (1995) J. Med. Chem. 38:1689-1700 describen inhibidores de la NEP que son dipéptidos de ácido dicarboxílico de la fórmula:



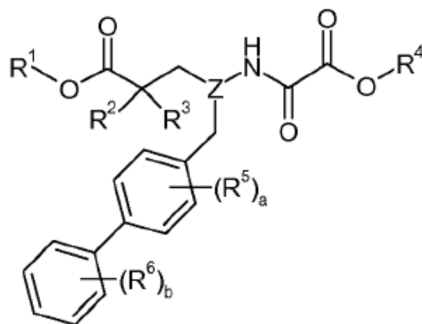
Compuesto	R	Cl ₅₀ (nM)
21g	-C(O)-CH ₂ -COOH	92
21a (R,S)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	5
21b (S,R)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	190
21c (R,R)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	700
21d (S,S)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	27
21e	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	90
21f	-C(O)-(CH ₂) ₄ -COOH	324

35 El compuesto 21a, que lleva un sustituyente de ácido succínico, es, con una Cl₅₀ de 5 nM, el más activo. Los autores observaron que "el ácido succínico en la posición P2' parece ser óptimo, ya que la extensión de la cadena del ácido carboxílico en una (21e) y dos (21f) unidades de metileno redujo 18 y 65 veces la actividad". Asimismo los autores
40 notaron que "la reducción de la longitud de cadena en un metileno (21g) también reducía 18 veces la actividad" (página 1692, 2ª columna).

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos que han demostrado poseer acción inhibitoria del enzima neprilisina (NEP). Por lo tanto es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión y el fallo cardíaco.

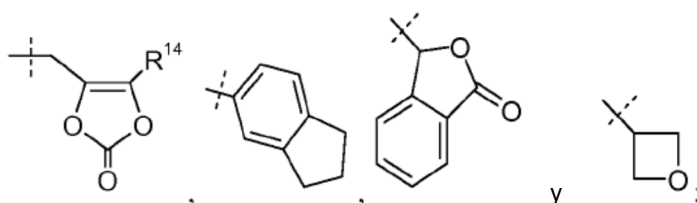
Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



(I)

donde:

R¹ se escoge entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



R¹⁰ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹¹R¹², -CH(R¹⁵)-NH₂, -CH(R¹⁵)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹¹ y R¹² están independientemente elegidos entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R¹¹ y R¹² están tomados conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R¹³ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹¹R¹²; y R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilen C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, R¹⁵ es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo;

R² es -OR²¹ o -CH₂OR²¹; y R³ es H o -CH₃; donde R²¹ es H, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-CH(R²²)-NH₂, -C(O)-CH(R²²)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o -P(O)(OR²³)₂; R²² es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; R²³ es H, -alquilo C₁₋₆ o fenilo; o

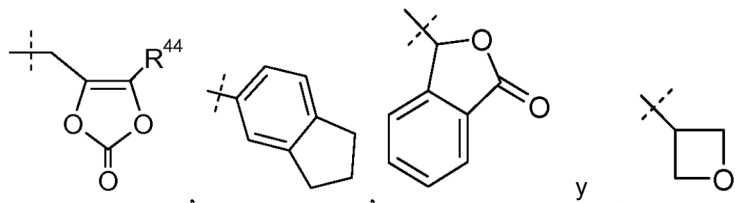
R² se toma junto con R¹ para formar -OCR¹⁵R¹⁶- o -CH₂-CR¹⁵R¹⁶-, y R³ se elige entre H y -CH₃, donde R¹⁵ y R¹⁶ están escogidos independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁵ y R¹⁶ están tomados conjuntamente para formar =O; o

R² se toma junto con R³ para formar -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-; o

R² y R³ son ambos -CH₃;

Z se elige entre -CH- y -N-;

R⁴ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquilen C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquilen C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



R⁴⁰ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR⁴¹R⁴², -CH(R⁴⁵)-NH₂, -CH(R⁴⁵)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R⁴¹ y R⁴² están independientemente elegidos entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R⁴¹ y R⁴² están tomados conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R⁴³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴²; y R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilen C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀; R⁴⁵ es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo;

a es 0 o 1; R⁵ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

b es 0 o un número entero de 1 hasta 3; cada R⁶ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN y -CF₃;

donde cada grupo alquilo en R¹ y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; y

5 donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo;

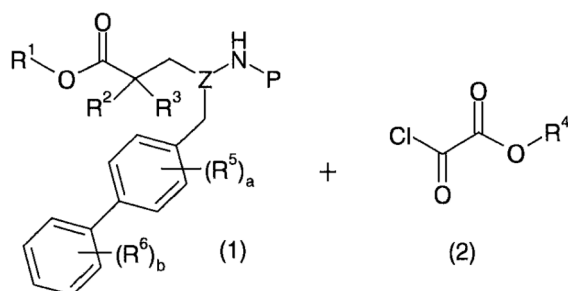
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención. Estas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por tanto, en otro aspecto más de la presente invención una composición farmacéutica incluye un compuesto de la presente invención como primer agente terapéutico, uno o más agentes terapéuticos secundarios y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la presente invención se refiere a una combinación de agentes activos que incluye un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la presente invención se puede formular junto con el o los agentes adicionales o separado de ellos. Cuando se formula separadamente puede incluirse un vehículo farmacéuticamente aceptable con el o los agentes adicionales. Así, otro aspecto más de la presente invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas que comprende: una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable y una segunda composición farmacéutica que incluye un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas, en el cual, por ejemplo, la primera y la segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

25 Los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitoria del enzima NEP y por lo tanto es de esperar que sean útiles como agentes terapéuticos para los pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP o incrementando los niveles de sus substratos peptídicos. Así, un aspecto de la presente invención es aplicable a un método para pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP y que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Otro aspecto de la presente invención es aplicable a un método para tratar la hipertensión, el fallo cardíaco o la enfermedad renal, que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Otro aspecto más de la presente invención es aplicable a un método para inhibir un enzima NEP en un mamífero, que consiste en administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención inhibitoria del enzima NEP.

35 Como los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitoria de la NEP, también son valiosos como herramientas de investigación. Por tanto un aspecto de la presente invención es aplicable a un método de uso de un compuesto de la presente invención como herramienta de investigación, que consiste en llevar a cabo un ensayo biológico en el cual se utilice un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear para evaluar nuevos compuestos químicos. Así, otro aspecto de la presente invención es aplicable a un método de evaluación de un compuesto sometido a un ensayo biológico, que consiste en: (a) realizar 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 presente invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, efectuando la etapa (a) antes o después de la etapa (b) o simultáneamente con ella; y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de inhibición del enzima NEP. Otro aspecto más de la presente invención es aplicable a un método de estudio de un sistema o de una muestra biológica que contiene un enzima NEP, el cual consiste en: (a) poner en contacto el sistema o la muestra biológica con un compuesto de la presente invención y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o en la muestra biológica.

50 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a procesos útiles para preparar los compuestos de la presente invención; también se revelan productos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención. Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de la fórmula I, que incluye la etapa de acoplamiento de un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2:

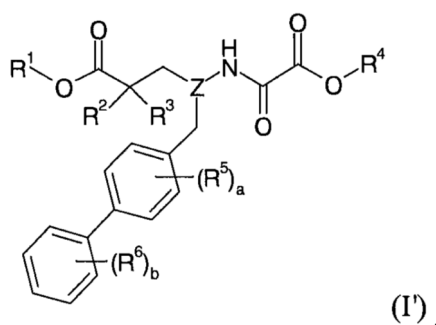


55

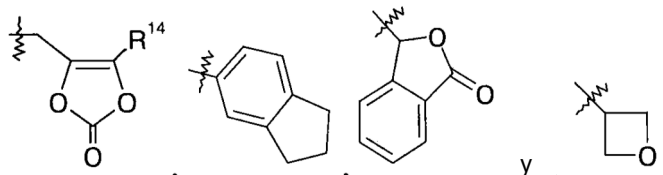
para producir un compuesto de la fórmula I, siendo P igual a H o a un grupo aminoprotector seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y el proceso comprende además la desprotección del compuesto de la fórmula 1 cuando P es un grupo aminoprotector; y R¹-R⁶, a, b y Z son tal como se han definido para la fórmula I. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, que consiste en poner en contacto un compuesto de la fórmula I, en forma ácida o básica libre, con un ácido o base farmacéuticamente aceptables. Los productos intermedios pueden ser de la fórmula 1 o una sal del mismo, tal como la definida aquí.

La presente invención también es aplicable al uso de un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para elaborar un medicamento, especialmente un medicamento útil para el tratamiento de la hipertensión, del fallo cardíaco o de la enfermedad renal. La presente invención también es aplicable al uso de un compuesto de la misma para inhibir un enzima NEP en un mamífero y al empleo de un compuesto de la presente invención como herramienta de investigación.

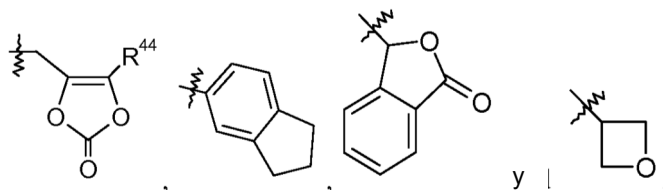
En la solicitud de patente provisional U.S. nº 61/554,625, registrada el 2 de noviembre de 2011, se revela un grupo particular de compuestos de la fórmula I. Este grupo incluye compuestos de la fórmula I':



en la cual R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



R¹⁰ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹¹R¹², -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹¹ y R¹² están elegidos independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R¹¹ y R¹² están tomados conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R¹³ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹¹R¹²; y R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilen C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀, R² se elige entre OH, -CH₂OH, -OP(O)(OH)₂ y -CH₂OP(O)OH, y R³ se elige entre H y -CH₃; o R² se toma junto con R¹ para formar -OCR¹⁵R¹⁶- o -CH₂₀-CR¹⁵R¹⁶-, y R³ se elige entre H y -CH₃, donde R¹⁵ y R¹⁶ se eligen independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁵ y R¹⁶ están tomados conjuntamente para formar =O; o R² se toma junto con R³ para formar -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-; o R² y R³ son ambos -CH₃; Z se escoge entre -CH- y -N-; R⁴ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquilen C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquilen C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



R⁴⁰ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR⁴¹R⁴², -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R⁴¹ y R⁴² están elegidos independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R⁴¹ y R⁴² están tomados conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R⁴³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴²; y R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilen C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; a es 0 o 1; R⁵ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN; b es 0 o un número entero de 1 hasta 3;

cada R⁶ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN y -CF₃; donde cada grupo alquilo en R¹ y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; y donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

DEFINICIONES

10 En la descripción de los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la presente invención los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa. Además, tal como se usan aquí, las formas del singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen las correspondientes formas del plural, a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. Los términos “que comprende”, “que incluye” y “que tiene” pretenden ser inclusivos y significan que puede haber más elementos de los enumerados. Debe entenderse que todos los números usados aquí para expresar cantidades de ingredientes, propiedades como el peso molecular, condiciones de reacción, etc. están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”, a no ser que se indique lo contrario. Por lo tanto los números aquí expuestos son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se quieren obtener por medio de la presente invención. Al menos, y no como intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debería interpretarse teniendo en cuenta los dígitos significativos presentados y aplicando las técnicas corrientes de redondeo.

20

25 El término “alquilo” significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente, que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos alquilo llevan normalmente 1 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C₁₋₅, -alquilo C₂₋₅, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₈ y -alquilo C₁₋₁₀. Los grupos alquilo representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, y *n*-decilo.

25

30 Cuando hay un número concreto de átomos de carbono pensado para un término particular usado aquí, el número de átomos de carbono se indica como subíndice. Por ejemplo, el término “-alquilo C₁₋₆” significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el término “-cicloalquilo C₃₋₇” significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono respectivamente, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

30

35 El término “alquilenos” significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente, que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos alquilo llevan normalmente 0 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilenos C₀₋₁, -alquilenos C₀₋₆, -alquilenos C₁₋₃ y -alquilenos C₁₋₆. Los grupos alquilenos representativos incluyen, por ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo (“etileno”), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, y pentano-1,5-diilo. Se entiende que cuando el término alquilenos incluye cero átomos de carbono, como en el caso del -alquilenos C₀₋₁₀, dichos términos pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir, que el grupo alquilenos no está presente, exceptuando un enlace covalente que una los grupos separados por el término alquilenos.

40

45 El término “arilo” significa un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que tiene un solo anillo (p.ej. fenilo) o uno o más anillos fusionados. Los sistemas de anillos fusionados incluyen aquellos que son totalmente insaturados (p.ej. naftaleno), así como los que son parcialmente insaturados (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos arilo llevan normalmente 6 hasta 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo representativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.

45

50 El término “cicloalquilo” significa un grupo hidrocarbonado carbocíclico saturado y monovalente. A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo llevan normalmente 3 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

50

El término “halo” significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

55 El término “heteroarilo” quiere significar un heterociclo insaturado (aromático) monovalente que tiene un solo anillo o dos anillos fusionados. Los heterociclos insaturados monovalentes suelen designarse como grupos “heteroarilo”. A no ser que se defina de otro modo, los grupos heteroarilo llevan normalmente un total de 5 hasta 10 átomos en el anillo, de los cuales 1 hasta 9 son átomos de carbono del anillo y 1 hasta 4 son heteroátomos que forman parte del anillo e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C₁₋₉ y -heteroarilo C₅₋₉. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, por ejemplo, pirrol (p.ej., 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (p.ej., 2-imidazolilo), furano (p.ej., 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (p.ej., 2-tienilo), triazol (p.ej., 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (p.ej., 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (p.ej., 2-oxazolilo), isoxazol (p.ej., 3-isoxazolilo), tiazol (p.ej., 2-tiazolilo y 4-tiazolilo), y isotiazol (p.ej., 3-isotiazolilo), piridina (p.ej., 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (p.ej., 3-piridazinilo), pirimidina (p.ej., 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (p.ej., 1,3,5-triazinilo), indolilo (p.ej., 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (p.ej., benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (p.ej., benzo[*b*]tien-2-ilo y benzo[*b*]tien-5-ilo), benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (p.ej., 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina, y quinoxalina.

65

La expresión “opcionalmente sustituido” significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, por ejemplo 1 hasta 3 veces o 1 hasta 5 veces o 1 hasta 8 veces. Por ejemplo, un grupo alquilo que está “opcionalmente sustituido” con átomos de flúor puede estar sin sustituir o puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de flúor. Análogamente, un grupo que está “opcionalmente sustituido” con uno o dos grupos –alquilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o puede contener uno o dos grupos –alquilo C₁₋₆.

Tal como se usa aquí, la frase “que tiene la fórmula” o “que tiene la estructura” no pretende ser limitativa y se emplea comúnmente del mismo modo que el término “que comprende”. Por ejemplo, cuando se representa gráficamente una estructura, se entiende que engloba todas las formas estereoisómeras y tautómeras, a no ser que se indique lo contrario.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que no es inaceptable desde el punto de vista biológico u otro cuando se emplea en la presente invención. Por ejemplo, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que se puede incorporar a una composición y administrar a un paciente sin que le cause efectos biológicos inaceptables o interactúe de forma inaceptable con otros componentes de la composición. Normalmente dichos materiales farmacéuticamente aceptables han cumplido las normas exigidas por los ensayos de toxicología y fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos por la U.S. Food and Drug administration.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal preparada a partir de una base o de un ácido, que es aceptable para ser administrada a un paciente tal como un mamífero (por ejemplo sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos a un determinado régimen de dosificación). Sin embargo se entiende que las sales cubiertas por la presente invención no tienen por qué ser farmacéuticamente aceptables, pues se trata de sales de compuestos intermedios que no están pensadas para administrar a los pacientes. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene un fragmento básico, como una amina, piridina o imidazol, y un fragmento ácido, como un grupo carboxilo o tetrazol, se pueden formar zwitteriones, los cuales están incluidos en el término “sal” tal como se usa aquí. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las amónicas, cálcicas, cúpricas, férricas, ferrosas, líticas, magnésicas, mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas y de cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables comprenden las de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las de los ácidos bórico, carbónico, halohídricos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las de los ácidos alifáticos hidroxilados (por ejemplo cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos alifáticos monocarboxílicos (por ejemplo acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo benzoico, *p*-clorobenzoico, difenil-acético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos aromáticos hidroxilados (por ejemplo *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucorónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ejemplo bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y *p*-toluensulfónico) y ácido xinafoico.

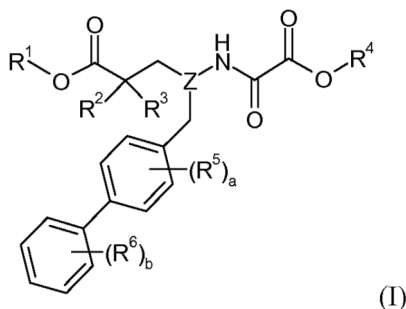
Tal como se emplea aquí, el término “profármaco” quiere significar de manera general un precursor inactivo de un fármaco que en condiciones fisiológicas se convierte en su forma activa dentro del cuerpo, por ejemplo mediante procesos metabólicos normales. Puede ser que estos compuestos no tengan acción farmacológica sobre la NEP, pero pueden administrarse por vía oral o parenteral y luego metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos que actúan farmacológicamente sobre la NEP. Asimismo, cuando se administran por vía oral, estos compuestos pueden producir una fracción mejor absorbida (es decir, mejores propiedades *pK*) para la liberación renal, en comparación con la administración oral de la forma activa. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres tales como los de alquilo C₁₋₆ y arilo C₁₋₆. En una forma de ejecución el compuesto activo tiene un carboxilo libre y el profármaco es un éster derivado de él, p.ej. el profármaco es un éster del tipo -C(O)OCH₂CH₃. Después estos profármacos estéricos, por solvolisis o en condiciones fisiológicas, se convierten en el compuesto carboxílico libre. El término “profármaco” también pretende incluir un precursor o un fármaco menos activo, que dentro del cuerpo se convierten en una forma más activa. Por ejemplo, ciertos profármacos pueden actuar sobre la NEP, pero no necesariamente al nivel deseado; dentro del cuerpo estos compuestos se convierten en una forma que tiene el nivel de actividad deseado. El término también pretende incluir ciertos derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I, que se pueden producir antes de una etapa final de desprotección.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad suficiente para que el tratamiento haga efecto 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 un compuesto necesaria, por ejemplo, para reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión, o para tratar la causa subyacente a la hipertensión. Según una forma de ejecución, una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad de fármaco necesaria para rebajar la presión sanguínea o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otra parte, el término “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, el cual no tiene por qué ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un enzima NEP, una “cantidad efectiva” puede ser la cantidad necesaria para inhibir el enzima.

Tal como se usa aquí, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere al tratamiento de una enfermedad o estado médico (como la hipertensión) en un paciente tal como un mamífero (en particular un humano), incluyendo una o más de las siguientes acciones: (a) evitar que ocurra la enfermedad o el estado médico, es decir, prevenir la recaída de la enfermedad o del estado médico o tratar profilácticamente a un paciente predispuesto a la enfermedad o al estado médico; (b) mejorar la enfermedad o el estado médico, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o del estado médico en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o el estado médico, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o del estado médico en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o del estado médico en un paciente. Por ejemplo, la frase “tratar la hipertensión” incluiría: prevenir que ocurra, mejorarla, suprimirla y aliviar sus síntomas (por ejemplo, rebajando la presión sanguínea). El término “paciente” se refiere a aquellos mamíferos - como los humanos - que requieren tratamiento o prevención de la enfermedad o que están siendo cuidados para tratar o prevenir una enfermedad o estado médico específicos, así como los sujetos de ensayo en los cuales los compuestos de la presente invención se están evaluando o usando en un experimento, por ejemplo un modelo animal.

Se entiende que todos los demás términos aquí empleados tienen su significado corriente, tal como comprenden los especialistas habituales en el campo al cual pertenecen.

En un aspecto la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tal como se usa aquí, el término “compuesto de la presente invención” incluye todos los compuestos englobados por la fórmula I, como las especies representadas por las fórmulas Ia y Ib, y los compuestos representados por las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd. Además los compuestos de la presente invención también pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo grupos amino o carboxilo) y por lo tanto estos compuestos pueden existir en forma de base libre, de ácido libre o de distintas sales. La totalidad de dichas formas salinas farmacéuticamente aceptables está incluidas en el ámbito de la presente invención. Asimismo, los compuestos aquí revelados también pueden existir como profármacos.

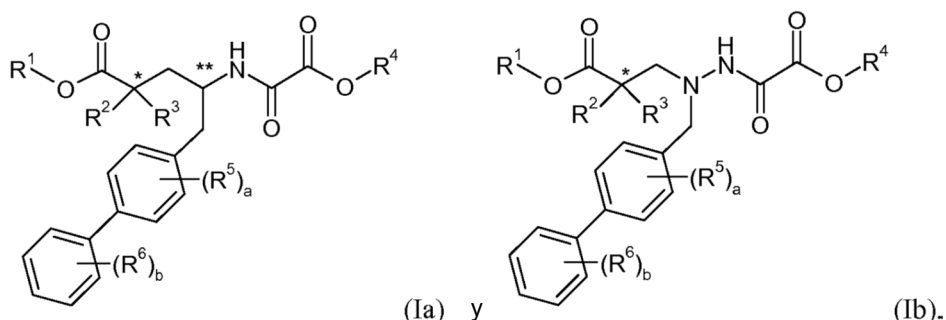
Por tanto los expertos en la materia advertirán que la referencia a un compuesto en esta exposición, por ejemplo a referencia a un “compuesto de la presente invención” o a un “compuesto de la fórmula I” incluye un compuesto de la fórmula I, así como las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, a no ser que se indique otra cosa. Asimismo, la frase “o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un profármaco del mismo” pretende incluir todas las permutaciones de sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, como por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable de un profármaco. Los solvatos de los compuestos de la fórmula I también están incluidos en el ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por consiguiente estos compuestos se pueden preparar y utilizar en varias formas estereoisómeras. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a mezclas racémicas, a estereoisómeros puros (p.ej. enantiómeros y diastereoisómeros), a mezclas enriquecidas en estereoisómeros y similares, a no ser que se indique otra cosa. Se entiende que una estructura química ilustrada aquí sin ninguna estereoquímica engloba todos los posibles estereoisómeros de dicha estructura. Así, por ejemplo, los términos “compuesto de la fórmula I”, “compuestos de la fórmula II”, etc. pretenden incluir todos los posibles

estereoisómeros del compuesto. Análogamente, cuando aquí se representa o se menciona un estereoisómero en concreto, los expertos en la materia comprenderán que en las composiciones de la presente invención puede haber pequeñas proporciones de otros estereoisómeros, a no ser que se indique lo contrario, suponiendo que la utilidad de la composición en general no quede anulada por la presencia de estos otros estereoisómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener por muchos métodos bien conocidos del estado técnico, incluyendo la cromatografía quiral mediante el empleo de una fase o soporte estacionario quiral, o químicamente, transformándolos en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros por métodos convencionales como cromatografía o recristalización y luego regenerando el estereoisómero original.

Además, donde sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), las formas tautómeras y las formas topoisómeras de los compuestos de la presente invención están incluidas en el ámbito de la presente invención, a no ser que se indique lo contrario.

Más concretamente, los compuestos de la fórmula I pueden contener al menos dos centros quirales si el fragmento "Z" es -CH- y al menos un centro quiral cuando el fragmento "Z" es -N-. Estos centros quirales están indicados por los símbolos * y ** en las siguientes fórmulas Ia y Ib:

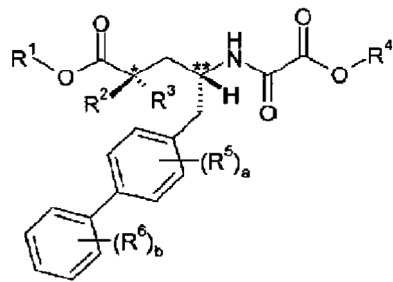


Nótese, sin embargo, que no hay ningún centro quiral * cuando R^2 se toma junto con R^3 para formar $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, o cuando R^2 y R^3 son ambos $-\text{CH}_3$.

En un estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, los dos átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** tienen la configuración (*R*). En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y **, o están enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (*R,R*) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, los dos átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** tienen la configuración (*S*). En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (*S,S*) en los átomos de carbono * y **, o están enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (*S,S*) en estos átomos de carbono. En otra forma más de ejecución el compuesto de la fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*S*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*R*). En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (*S,R*) en los átomos de carbono * y **, o están enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (*S,R*) en estos átomos de carbono. En otra forma más de ejecución el compuesto de la fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*R*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*S*). En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (*R,S*) en los átomos de carbono * y **, o están enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (*R,S*) en estos átomos de carbono.

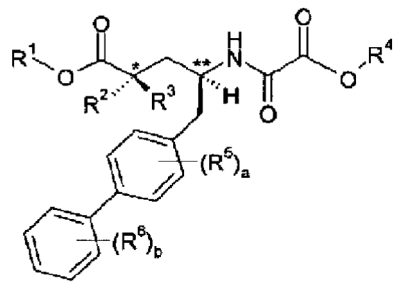
En un estereoisómero del compuesto de la fórmula Ib, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*R*). En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (*R*) en el átomo de carbono * o están enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (*R*) en este átomo de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ib, el átomo de carbono marcado por el símbolo * tiene la configuración (*S*). En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (*S*) en el átomo de carbono * o están enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (*S*) en este átomo de carbono.

Estas diversas formas de ejecución se pueden representar como fórmula Ia-1:



(Ia-1),

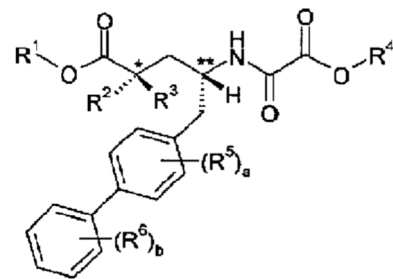
fórmula Ia-2:



(Ia-2),

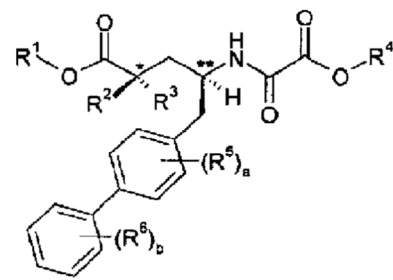
5

fórmula Ia-3:



(Ia-3),

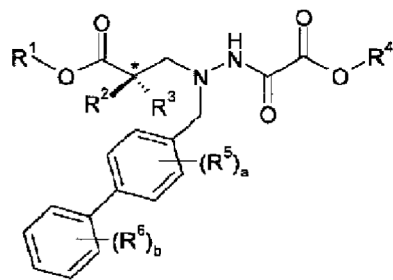
fórmula Ia-4:



(Ia-4),

10

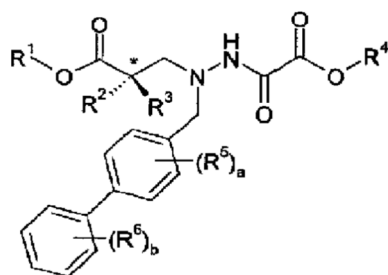
fórmula Ib-1:



(Ib-1),

15

fórmula Ib-2:



(Ib-2).

Fórmula	R ²	R ³	*	**
la-1	-OR ²¹	H	(R)	(R)
la-1	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	(R)
la-1	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	(S)
la-1	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	(R)
la-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	(R)
la-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(R)	(R)
la-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(S)	(S)
la-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(R)	(S)
la-2	-OR ²¹	H	(S)	(S)
la-2	-OR ²¹	-CH ₃	(S)	(S)
la-2	-CH ₂ OR ²¹	H	(R)	(R)
la-2	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(R)	(S)
la-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(S)	(S)
la-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(S)	(S)
la-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	(R)
la-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(S)	(R)
la-3	-OR ²¹	H	(S)	(R)
la-3	-OR ²¹	-CH ₃	(S)	(R)
la-3	-CH ₂ OR ²¹	H	(R)	(S)
la-3	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(R)	(R)
la-3	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	(S)
la-3	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(R)	(S)
la-3	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(S)	(R)
la-3	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(R)	(R)
la-4	-OR ²¹	H	(R)	(S)
la-4	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	(S)
la-4	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	(R)
la-4	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	(S)
la-4	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(S)	(R)
la-4	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(S)	(R)
la-4	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	(S)
la-4	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(S)	(S)
lb-1	-OR ²¹	H	(R)	NA
lb-1	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	NA
lb-1	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	NA
lb-1	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	NA
lb-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	NA
lb-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(R)	NA
lb-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(S)	NA
lb-1	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(S)	NA
lb-2	-OR ²¹	H	(S)	NA
lb-2	-OR ²¹	-CH ₃	(S)	NA
lb-2	-CH ₂ OR ²¹	H	(R)	NA
lb-2	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(R)	NA
lb-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(S)	NA
lb-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(S)	NA
lb-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	H	(R)	NA
lb-2	R ² se toma junto con R ¹ para formar -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -	-CH ₃	(R)	NA

En algunas formas de ejecución, a fin de optimizar la acción terapéutica de los compuestos de la presente invención, p.ej. para tratar la hipertensión, puede ser conveniente que los átomos de carbono marcados por los símbolos * y ** tengan una configuración particular o estén enriquecidos en una forma estereoisómera que tenga tal configuración. Por lo tanto, en ciertos aspectos, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual o a una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero, que comprende predominantemente un enantiómero u otro. En otras formas de ejecución los compuestos de la presente invención se hallan como mezclas racémicas de enantiómeros.

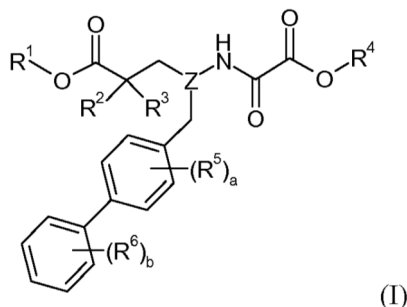
Los compuestos de la presente invención, así como los compuestos usados en su síntesis, también pueden incluir compuestos marcados con isótopos, es decir compuestos en los cuales uno o más átomos han sido enriquecidos con átomos cuya masa atómica es diferente de la que se halla predominantemente en la naturaleza. Los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la fórmula I incluyen, por ejemplo, sin limitarse a ellos: H², H³, C¹³, C¹⁴, N¹⁵, O¹⁸, O¹⁷, S³⁵, Cl³⁶ y F¹⁸. Son de especial interés los compuestos de la fórmula I enriquecidos en tritio o en carbono-14, los cuales se pueden usar, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; los compuestos de la fórmula I enriquecidos en deuterio, especialmente en un sitio metabólico, que dan como resultado, por ejemplo, compuestos con mayor estabilidad metabólica; y los compuestos de la fórmula I enriquecidos en un isótopo emisor de positrones, tal como C¹¹, F¹⁸, O¹⁵ y N¹³, los cuales se pueden utilizar, por ejemplo, en estudios de topografía de emisión de positrones (TEP).

La nomenclatura utilizada aquí para nombrar los compuestos de la presente invención está ilustrada en los ejemplos de esta descripción. Esta nomenclatura ha sido obtenida mediante el uso del programa informático AutoNom (MDL, San Leandro, California), disponible en el comercio.

FORMAS DE EJECUCIÓN REPRESENTATIVAS

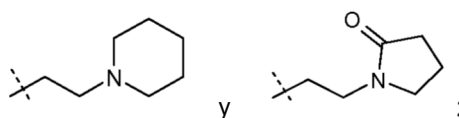
Los sustituyentes y valores siguientes están pensados para brindar ejemplos representativos de varios aspectos y formas de ejecución de la presente invención. Además estos valores representativos están pensados para definir e ilustrar tales aspectos y formas de ejecución, pero no para excluir otras formas de ejecución ni para limitar el alcance de la presente invención. A este respecto la representación de un valor o sustituyente particularmente preferido no pretende en absoluto excluir otros valores o sustituyentes de la presente invención, la cual solo está definida por las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:

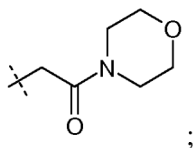


El fragmento R¹ se elige entre:

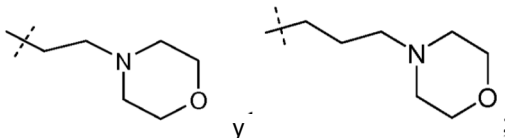
- H;
- alquilo C₁₋₈, p.ej. -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃ y -(CH₂)₆CH₃;
- alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, p.ej. bencilo;
- alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, p.ej. -CH₂-piridinilo y -(CH₂)₂-piridinilo;
- cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. ciclopentilo;
- [(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, p.ej. -(CH₂)₂OCH₃ y -[(CH₂)₂O]₂CH₃;
- alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, p.ej. -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -CH₂OC(O)O-fenilo, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃;
- alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², p.ej. -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



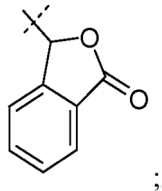
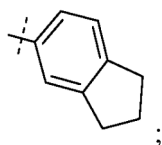
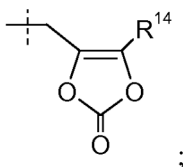
-alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, p.ej. -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y



5 -alquilen C₀₋₆-morfolino, p.ej. -(CH₂)₂-morfolino y -(CH₂)₃-morfolino:



10 -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, p.ej. -(CH₂)₂SO₂CH₃;



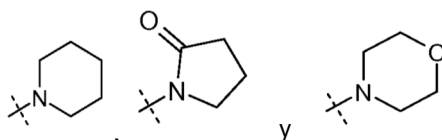
15 y



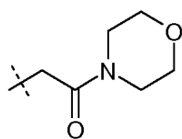
El fragmento R¹⁰ se elige entre:

- 20 -alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH₃ y -CH₂CH₃;
 -O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -O-CH₂CH₃, y -O-CH(CH₃)₂;
 -cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. ciclopentilo;
 -O-cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo y -O-ciclopentilo; fenilo;
 -O-fenilo;
 25 -NR¹¹R¹²;
 -CH(R¹⁵)-NH₂, p.ej. -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂;
 -CH(R¹⁵)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y
 -CH(NH₂)CH₂COOCH₃.

30 Los fragmentos R¹¹ y R¹² se eligen independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (p.ej. CH₃) y bencilo. Alternativamente los fragmentos R¹¹ y R¹² pueden tomarse juntos como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, para formar, por ejemplo, un grupo como:



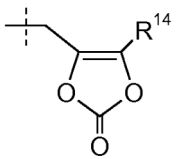
35 El fragmento R¹³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -O-bencilo y -NR¹¹R¹², p.ej. -N(CH₃)₂, y



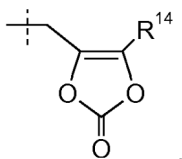
El fragmento R¹⁴ se elige entre -alquilo C₁₋₆ (p.ej. -CH₃ y -C(CH₃)₃) o -alquilen C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀. El fragmento R¹⁵ es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo.

5 Además cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R¹ es -alquilo C₁₋₈, R¹ también puede ser un grupo tal como -CH₂CF₃, -CH(CH₃)CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ y -CH(CH₃)CF₂CF₃.

10 En una forma de ejecución R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, y



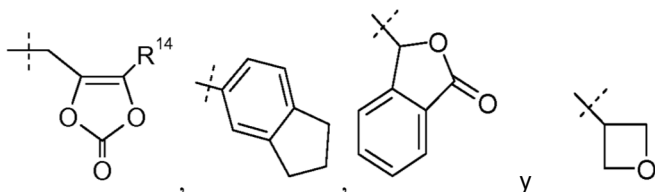
15 donde R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es -CH(CH₃)₂; y cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor. En una forma de ejecución específica R¹ se elige entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃ y



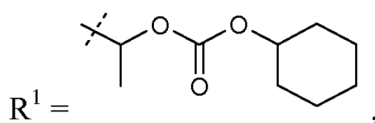
20 donde R¹⁴ es -CH₃. En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIId, III-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd.

25 En una forma de ejecución R¹ es H. En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIId, III-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd.

30 En otra forma de ejecución R¹ se elige entre -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolino, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



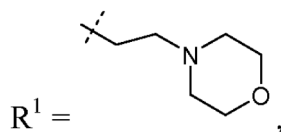
35 En otras formas de ejecución estos compuestos corresponden a las fórmulas IIa-IIId, III-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd. Estos compuestos pueden tener especial utilidad como profármacos o como productos intermedios en los procedimientos de síntesis aquí descritos. Los ejemplos concretos de estos fragmentos de profármaco incluyen aquellos en que R¹ es -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, como por ejemplo -CH(CH₃)OC(O)-O-ciclohexilo:



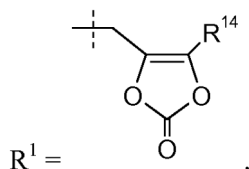
40

haciendo que el compuesto sea un éster de cilexetilo; o R¹ es -alquilen C₀₋₆-morfolino, como por ejemplo -(CH₂)₂-morfolino:

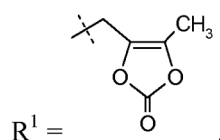
5



haciendo que el compuesto sea un éster de 2-morfolinoetilo o mofetilo; o



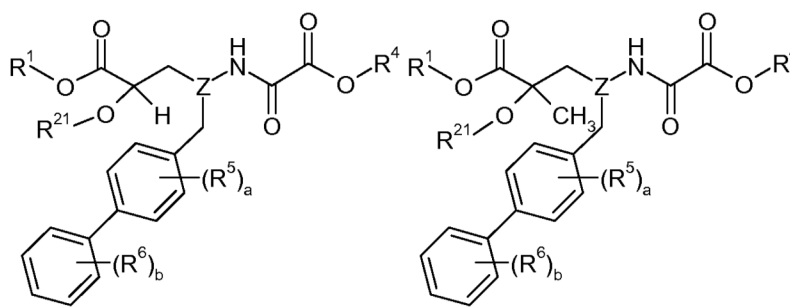
10 como por ejemplo -CH₂-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:



15

haciendo que el compuesto sea un éster de medoxomilo.

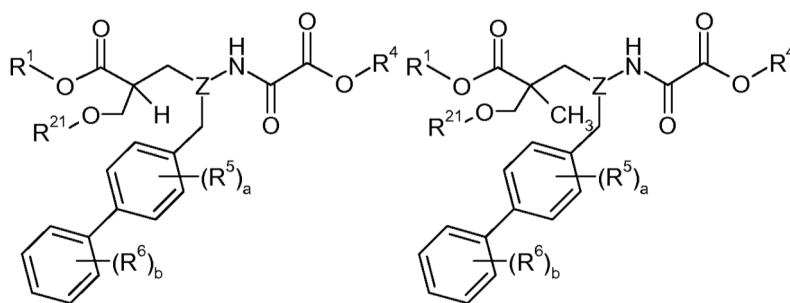
En una forma de ejecución R² es -OR²¹ o -CH₂OR²¹, y R³ es H o -CH₃. Estas formas de ejecución se pueden representar por las fórmulas IIa-IId:



(IIa)

(IIb)

20



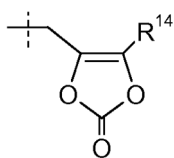
(IIc)

(IIId)

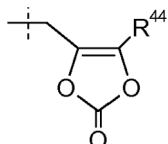
25

El fragmento R²¹ es H, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-CH(R²²)-NH₂, -C(O)-CH(R²²)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o P(O)(OR²³)₂; y en una forma de ejecución particular el fragmento R²¹ es H. El fragmento R²² es CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo. El fragmento R²³ es H, -alquilo C₁₋₆ o fenilo.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención tienen la fórmula IIa, y en un ejemplo de dicha forma R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰ y

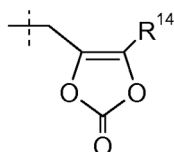


5 donde R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es -CH(CH₃)₂; y cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; Z se escoge entre -CH- y -N-; R⁴ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ y

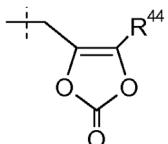


10 donde R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆; y cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; a es 0 y b es 0; o a es 0, b es 1 y R⁵ es halo; o a es 0, b es 2 y un R⁶ es halo y el otro R⁶ es halo o -CH₃; o a es 1, R⁵ es halo y b es 0; o a es 1, R⁵ es halo, b es 1 y R⁶ es halo; o a es 1, R⁵ es halo, b es 2 y cada R⁶ es halo; y donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃; y en otro ejemplo de forma de ejecución R¹ se elige entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃, y

15



20 donde R¹⁴ es -CH₃; R⁴ se elige entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃, -(CH₂)₂-O-fenilo, -(CH₂)₂OCH₃ y



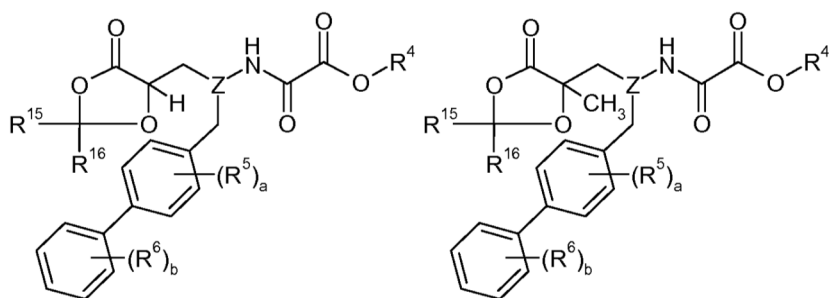
25 donde R⁴⁴ es -CH₃ y a es 0 y b es 0; o a es 0, b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro; o a es 0, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro, 5'-cloro o 2'-metilo, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro y b es 0; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 1 y R⁶ es 3'-cloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro, 5'-cloro.

30 En una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula IIb y en un ejemplo de forma de ejecución R¹ es H o -alquilo C₁₋₈, Z es -N-; R⁴ es H o -alquilo C₁₋₈, y a y b son 0; y en otro ejemplo de forma de ejecución R¹ y R⁴ son H.

35 En una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula IIc y en un ejemplo de forma de ejecución R¹ es H o -alquilo C₁₋₈, Z es -CH-; R⁴ es H o -alquilo C₁₋₈; a es 0 o a es 1 y R⁵ es halo; b es 0 o b es 1 o 2 y R⁶ es halo; y donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃; y en otro ejemplo de forma de ejecución R¹ es H, -CH₂CH₃ o -(CH₂)₃CH₃; R⁴ es H; a es 0 o a es 1 y R⁵ es 3-cloro, b es 0 o b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro.

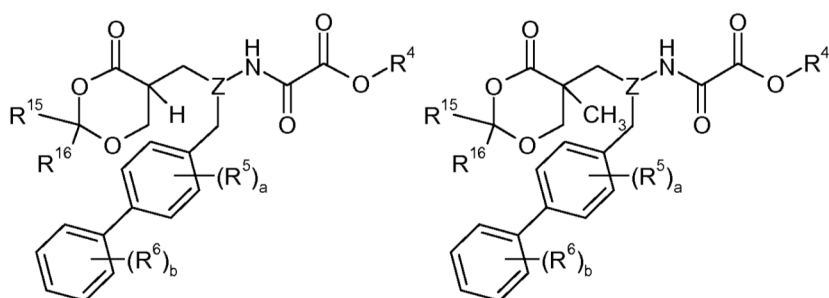
40 En una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula II d y en un ejemplo de forma de ejecución R¹ es H o -alquilo C₁₋₈, Z es -CH-; R⁴ es H o -alquilo C₁₋₈; a es 0 y b es 0, o b es 1 y R⁶ es halo; y en otro ejemplo de forma de ejecución R¹ es H o -CH₂CH₃; R⁴ es H o -CH₂CH(CH₃)₂; y b es 0, o b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro.

45 En otra forma de ejecución R² se toma junto con R¹ para formar -OCR¹⁵R¹⁶- o -CH₂O-CR¹⁵R¹⁶-, y R³ se elige entre H y -CH₃. Los fragmentos R¹⁵ y R¹⁶ se eligen independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁵ y R¹⁶ se toman juntos para formar =O. Estos compuestos se pueden representar por las fórmulas IIe-IIh:



(IIe)

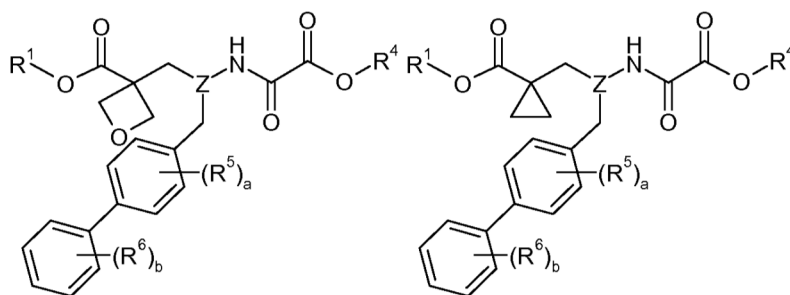
(IIf)



(IIg)

(IIh)

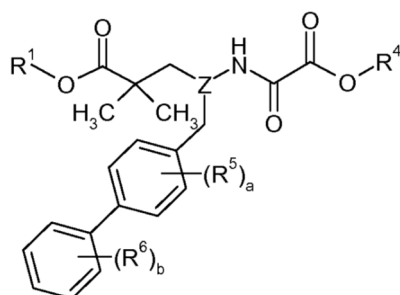
- 5 Estos compuestos pueden tener una utilidad especial como profármacos o como productos intermedios en los procedimientos de síntesis aquí descritos. Los compuestos en que R^2 es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ también ser útiles como profármacos. En una forma de ejecución de los compuestos de las fórmulas IIe, IIf, IIg y IIh Z es $-\text{CH}-$, R^4 es H, a es 0, b es 1, R^6 es 3'Cl y R^{15} y R^{16} son H.
- 10 En otra forma de ejecución R^2 se junta con R^3 para formar $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, lo cual se puede representar por las fórmulas IIIi y IIIj, respectivamente:



(IIIi)

(IIIj)

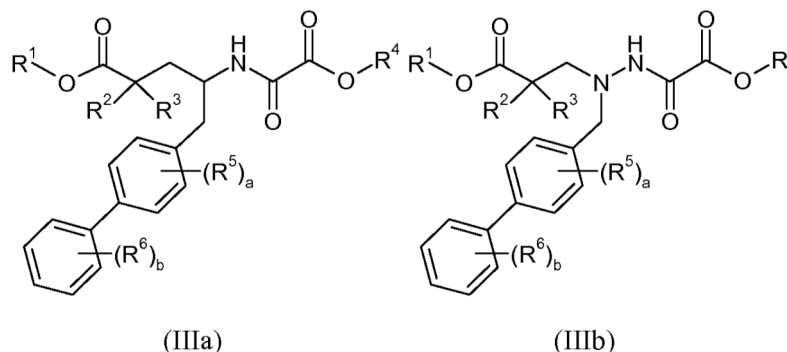
- 15 En una forma de ejecución R^2 y R^3 son ambos $-\text{CH}_3$, lo cual se puede representar por la fórmula IIIk:



(IIIk)

- 20 En una forma de ejecución de los compuestos de las fórmulas IIIi, IIIj y IIIk, R^1 es H, Z es $-\text{CH}-$, R^4 es $-\text{alquilo } C_{1-8}$ (p.ej. $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), a es 0, b es 1 y R^6 es 3'Cl.

El grupo Z se elige entre -CH- y -N-. Estas formas de ejecución se pueden representar por las fórmulas IIIa y IIIb:



(IIIa)

(IIIb)

5 El fragmento R⁴ se elige entre:

H;

-alquilo C₁₋₈, p.ej. -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃,

-(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃, y -(CH₂)₆CH₃;

-alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈ p.ej. -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃;

10 -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, p.ej. bencilo;

-alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, p.ej. -(CH₂)₂-O-fenilo;

-alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, p.ej. -CH₂-piridinilo y -(CH₂)₂-piridinilo;

-cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. ciclopentilo;

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, p.ej. -(CH₂)₂OCH₃ y -[(CH₂)₂O]₂CH₃;

15 -alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, p.ej. -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃,

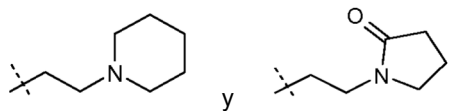
-CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃,

-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)O-

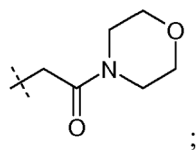
ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -CH₂OC(O)O-fenilo, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-

NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃;

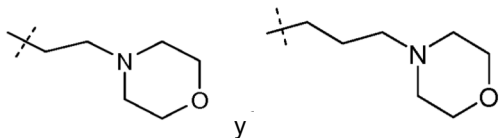
20 -alquilen C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², p.ej. -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



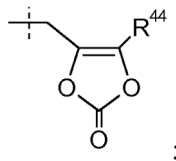
25 -alquilen C₁₋₆-C(O)R⁴³, p.ej. -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂ y



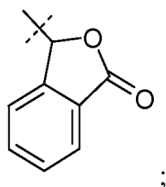
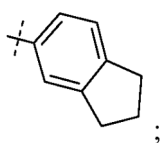
-alquilen C₀₋₆-morfolino, p.ej. -(CH₂)₂-morfolino y -(CH₂)₃-morfolino:



-alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, p.ej. -(CH₂)₂SO₂CH₃;



35



y



5

El fragmento R⁴⁰ se elige entre:

-alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH₃ y -CH₂CH₃;

-O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -O-CH₂CH₃ y -O-CH(CH₃)₂;

10 -cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. ciclopentilo;

-O-cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo y -O-ciclopentilo; fenilo;

-O-fenilo;

-NR⁴¹R⁴²;

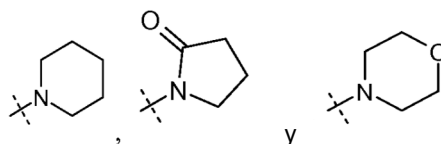
-CH(R⁴⁵)-NH₂, p.ej. -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂;

15 -CH(R⁴⁵)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y

-CH(NH₂)CH₂COOCH₃.

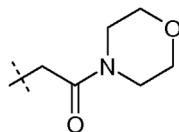
Los fragmentos R⁴¹ y R⁴² se eligen independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ (p.ej. CH₃) y bencilo. Alternativamente los fragmentos R⁴¹ y R⁴² se pueden tomar juntos como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, por ejemplo para

20 formar un grupo tal como:



El fragmento R⁴³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴², p.ej. -N(CH₃)₂, y

25



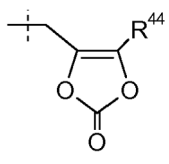
El fragmento R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆ (p.ej. -CH₃ y -C(CH₃)₃) o -alquilen C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀. El fragmento R⁴⁵ es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo.

30

Además cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R⁴ es -alquilo C₁₋₈ también puede ser un grupo tal como -CH₂CF₃, -CH(CH₃)CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ y -CH(CH₃)CF₂CF₃.

35

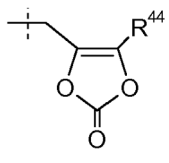
En una forma de ejecución en R⁴ se escoge entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ y



40

donde R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆ y cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor. En una forma de ejecución específica R⁴ se escoge entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃,

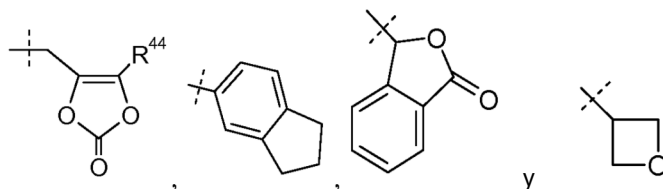
-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃, -(CH₂)₂-O-fenilo, -(CH₂)₂OCH₃ y



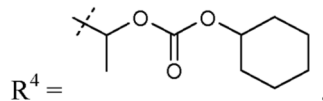
5 donde R⁴⁴ es -CH₃. En otra forma de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd.

En una forma de ejecución R¹ es H. En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd. En otra forma más de ejecución tanto R¹ como R⁴ son H. En otras formas de ejecución estos

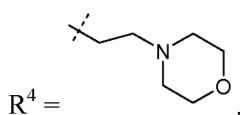
10 compuestos tienen las fórmulas IIa-IIh, IIm-IIo, IIIa-IIIb y IVa-IVd.
En otra forma de ejecución R⁴ se elige entre -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquilen C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquilen C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquilen C₀₋₆-morfolino, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



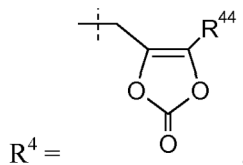
15 En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd. estos compuestos pueden tener una utilidad especial como profármacos o productos intermedios en los procedimientos de síntesis aquí descritos. En una forma de ejecución tanto R¹ como R⁴ son fragmentos de profármacos. En otra forma de ejecución R¹ o R⁴ es un fragmento de profármaco y el otro es H. En ejemplos específicos de dichos fragmentos de profármacos R⁴ es -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, como por ejemplo -CH(CH₃)OC(O)-O-ciclohexilo:



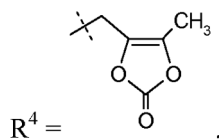
25 haciendo que el compuesto sea un éster de cilexetilo; o R⁴ es -alquilen C₀₋₆-morfolino, como por ejemplo -(CH₂)₂-morfolino:



30 haciendo que el compuesto sea un éster de 2-morfolinoetilo o mofetilo; o



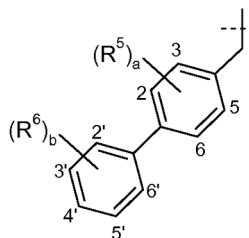
35 como por ejemplo -CH₂-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:



haciendo que el compuesto sea un éster de medoxomilo.

40

La numeración de los grupos R⁵ y R⁶ es la siguiente:

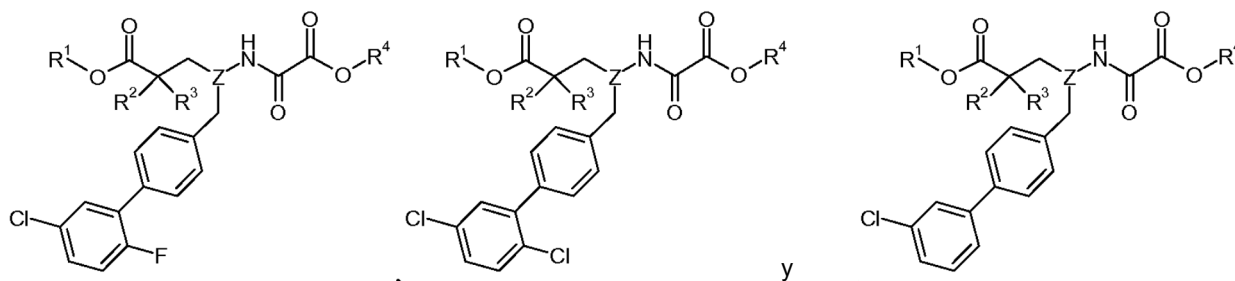


5 El número entero "a" es 0 o 1. En caso de existir, el fragmento R⁵ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN. En una forma de ejecución a es 0. En otra forma de ejecución a es 1 y R⁵ es halo, por ejemplo 3-cloro o 3-fluoro. En otra forma más de ejecución a es 0 o a es 1 y R⁵ es halo. En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd.

10 El número entero "b" es 0 o tiene un valor de 1 a 3. En caso de existir, el fragmento R⁶ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN y -CF₃. En una forma de ejecución b es 0. En otra forma más de ejecución b es 1 y R⁶ se elige entre Cl, F, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN y -CF₃, por ejemplo 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi, 3'-ciano o 3'-trifluorometilo. En otra forma de ejecución b es 1 y R⁶ es halo, -CH₃ o -OCH₃, por ejemplo 3'-cloro, 3'-metilo o 2'-metoxi. En otra forma de ejecución b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-difluoro, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi-5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-difluoro, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-fluoro, 2'-hidroxi-5'-fluoro, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro o 2'-hidroxi-3'-cloro. En otra forma de ejecución b es 3 y cada R⁶ es independientemente halo o -CH₃, por ejemplo 2'-metil-3', 5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En una forma de ejecución particular b es 0 o b es 1 y cada R⁶ se elige independientemente entre halo y -CH₃. En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd.

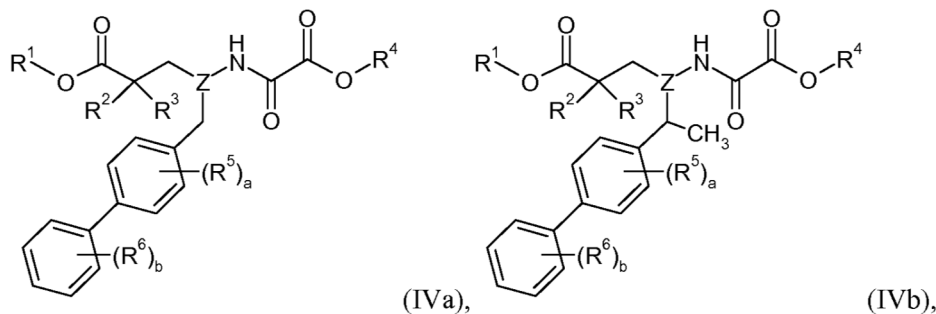
20 En otros ejemplos de formas de ejecución a es 0 y b es 1; o a es 0, b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro; o a es 0, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro, 5'-cloro o 2'-metilo, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; a es 1, R⁶ es 3-cloro y b es 0; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 1 y R⁶ es 3'-cloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro, 5'-cloro. En otras formas de ejecución estos compuestos tienen las fórmulas IIa-IIk, IIIa-IIIb y IVa-IVd. Son de especial interés los compuestos de las fórmulas:

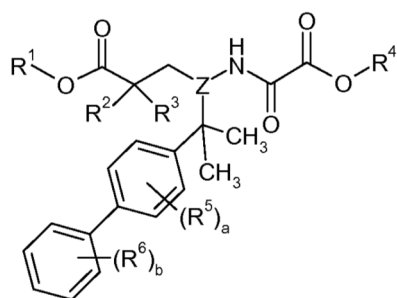
25



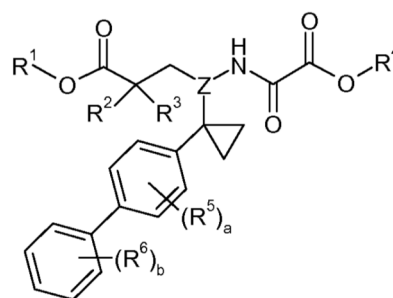
30 El conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo. Por ejemplo, en una forma de ejecución el conector de metileno en el bifenilo no está sustituido; en otra forma de ejecución el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo -alquilo C₁₋₆ (p.ej. -CH₃); y en otra forma más de ejecución el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con dos grupos -alquilo C₁₋₆ (p.ej. dos grupos -CH₃); en otra forma de ejecución el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo ciclopropilo. Estas formas de ejecución están representadas respectivamente por las fórmulas IVa-IVd:

35





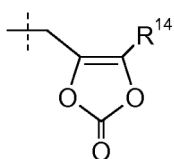
(IVc), y



(IVd)

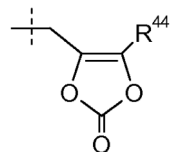
En una forma de ejecución de los compuestos de las fórmulas IVa, IVb, IVc y IVd R¹ es H, R² es -OR²¹ y R²¹ es H, R³ es H, Z es -CH-, R⁴ es -alquilo C₁₋₈ (p.ej. -CH₂CH(CH₃)₂), a es 0, b es 1 y R⁶ es 3'Cl.

En otra forma de ejecución R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰ y



donde R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es -CH(CH₃)₂ y cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor.

R⁴ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ y



donde R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆ y cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; a es 0 y b es 0; o a es 0, b es 1, y R⁶ es 2'-flúoro, 3'-flúoro, 3'-cloro o 4'-flúoro; o a es 2, y R⁶ es 2'-flúoro, 5'-cloro o 2'-metil, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, y b es 0; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 1 y R⁶ es 3'-cloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 2 y R⁶ es 2'-flúoro, 5'-cloro; y donde el conector de metileno en el bifeniilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃. En una forma de ejecución particular de estos compuestos R² es -OR²¹ o -CH₂OR²¹; y R³ es H o -CH₃; donde R²¹ es H.

Asimismo, los compuestos interesantes de la fórmula I incluyen aquellos que están descritos más adelante en los ejemplos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente asequibles, usando los siguientes métodos generales, los procedimientos descritos en los ejemplos o empleando otros métodos, reactivos y materias primas conocidos de los especialistas en este campo. Aunque los siguientes procedimientos ilustren una forma particular de ejecución de la presente invención, debe entenderse que análogamente se pueden preparar otras formas de ejecución de la misma, usando métodos iguales o similares o empleando otros métodos, reactivos y materias primas conocidos de los especialistas en este campo. Además se apreciará que ahí donde se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo temperaturas y tiempos de reacción, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden emplear otras condiciones de proceso, a no ser que se determine otra cosa. En algunos casos las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente, sin medir la temperatura real. Se entiende que temperatura ambiente puede significar la que suele haber en un laboratorio, la cual oscila normalmente entre unos 18°C y unos 30°C. En otros casos las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente, midiendo y registrando la temperatura real. Aunque las condiciones óptimas de reacción suelen variar en función de varios parámetros de la misma, como por ejemplo los reactivos, los disolventes y las cantidades utilizadas en concreto, los especialistas en la materia pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Además, como advertirán los especialistas en la materia, puede ser necesario o deseable el empleo de grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional concreto, así como las condiciones y los reactivos idóneos para proteger y desproteger tales grupos funcionales son bien conocidos del estado técnico. Si se desea, también se pueden emplear grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos aquí descritos. Por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006, y en las referencias ahí citadas, se describen numerosos grupos protectores, así como su introducción y eliminación.

Los grupos carboxi-protectores son apropiados para impedir reacciones no deseadas en un grupo carboxilo y los ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM). Los grupos amino-protectores son apropiados para impedir reacciones no deseadas en un grupo y los ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS) y *t*-butildimetilsililo (TBDMS). Los grupos hidroxil-protectores son apropiados para impedir reacciones no deseadas en un grupo carboxilo y los ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, grupos alquilo C₁₋₆, grupos sililo, incluyendo grupos trialkil C₁₋₆-sililo tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *t*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo), incluyendo grupos alcanóilo C₁₋₆ tales como formilo, acetilo y pivalóilo, y grupos acilo aromáticos tales como benzóilo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM).

Las técnicas corrientes de desprotección se usan para eliminar los grupos protectores y pueden variar en función del grupo utilizado. Por ejemplo, se usa habitualmente hidróxido de sodio o de litio cuando el grupo carboxi-protector es metilo; un ácido como el TFA o el HCl cuando el grupo carboxi-protector es etilo o *t*-butilo, y cuando el grupo carboxi-protector es bencilo se puede usar H₂/Pd/C. Un grupo amino-protector BOC se puede eliminar usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo amino-protector Cbz se puede eliminar mediante condiciones de hidrogenación catalítica tales como H₂ (1 atm) y 10% Pd/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C"). El H₂/Pd/C suele utilizarse cuando el grupo hidroxil-protector es bencilo, mientras que habitualmente se usa NaOH cuando el grupo hidroxil-protector es un grupo acilo.

Las bases adecuadas para usar en estos esquemas incluyen a modo de ejemplo, no excluyente, carbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropil-etilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butóxido potásico e hidruros metálicos.

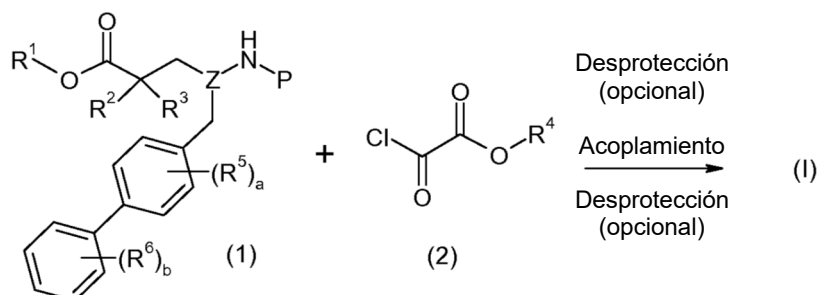
Los diluyentes inertes adecuados para usar en estos esquemas incluyen a modo de ejemplo, no excluyente, tetrahidrofuran (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol y agua.

Los reactivos adecuados de acoplamiento ácido carboxílico/amina incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PiBOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), hexafluorofosfato de (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio) (HCTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI), y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en un diluyente inerte, en presencia de una base tal como la DIPEA, bajo condiciones corrientes de formación de enlace amido.

Todas las reacciones se realizan normalmente a una temperatura comprendida en el intervalo de -78°C hasta 100°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden controlar mediante el uso de cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y/o LC-MS hasta su terminación. Las reacciones pueden completarse en minutos o pueden tardar horas, normalmente en 1-2 horas y hasta 48 horas. Una vez completadas las reacciones, la mezcla reactiva o el producto de reacción resultante se puede someter a otros tratamientos para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o el producto de reacción resultante pueden someterse a uno o más de los siguientes procesos: concentración o partición (por ejemplo entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M), extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl₃, DCM, cloroformo), lavado (por ejemplo con solución acuosa saturada de NaCl, solución acuosa saturada de NaHCO₃, Na₂CO₃ (al 5%), CHCl₃ o NaOH 1 M), secado (por ejemplo sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄ o al vacío), filtrado, cristalización (por ejemplo a partir de EtOAc y hexanos), concentración final (por ejemplo al vacío) y/o purificación (p.ej. mediante cromatografía en gel de sílice, cromatografía en columna rápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa o cristalización).

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, se pueden preparar del modo indicado en el esquema I:

Esquema I

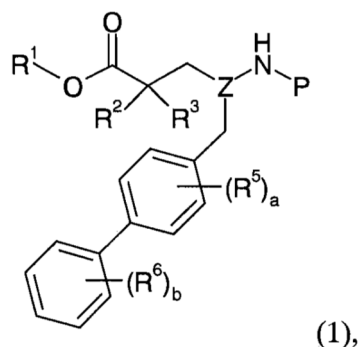


5 El proceso comprende la etapa de acoplamiento del compuesto 1 con el compuesto 2, donde R^1 - R^6 , Z, a y b son tal como han sido definidos para la fórmula I, y P está escogido entre H y un grupo amino-protector adecuado, cuyos ejemplos incluyen *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo. Cuando P es un grupo amino-protector el proceso comprende además la etapa de desproteger el compuesto de la fórmula 1, antes de la etapa de acoplamiento o *in situ* con ésta.

10 En los casos en que R^1 es un grupo tal como $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$, la etapa de acoplamiento puede ir seguida de una etapa de desprotección para producir un compuesto de la fórmula I en que R^1 sea un grupo tal como $-OH$. Por tanto un método de preparar los compuestos de la presente invención implica el acoplamiento de los compuestos 1 y 2, con una etapa opcional de desprotección para formar un compuesto de la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los métodos de preparar el compuesto 1 están descritos en los ejemplos. El compuesto 2 suele estar disponible en el comercio o se puede preparar mediante procedimientos conocidos del estado técnico.

20 Los productos intermedios aquí descritos incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula 1 o una sal del mismo:



25 donde P es H o un grupo amino-protector adecuado, cuyos ejemplos incluyen *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo, y R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Z, a y b son tal como han sido definidos para la fórmula I.

30 En los ejemplos expuestos más adelante se describen otros detalles de las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la presente invención o productos intermedios de los mismos.

UTILIDAD

35 Los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitoria de la neprilisina (NEP), es decir, los compuestos tienen la capacidad de inhibir la actividad catalítica del enzima. Según otra forma de ejecución los compuestos no manifiestan una acción inhibitoria importante del enzima convertidor de angiotensina. Una medición de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de la NEP es la constante de inhibición (pK_i). El valor pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación (K_i), que suele expresarse en unidades molares. Los compuestos especialmente interesantes de la presente invención son aquellos que tienen un pK_i de la NEP superior o igual a 6,0, en particular los que tienen un pK_i superior o igual a 7,0 y sobre todo superior o igual a 8,0. En una forma de ejecución los compuestos de interés tienen un pK_i dentro del intervalo de 6,0-6,9; en otra forma de ejecución los compuestos de interés tienen un pK_i dentro del intervalo de 7,0-7,9; pero en otra forma de ejecución los compuestos de interés tienen un pK_i dentro del intervalo de 8,0-8,9 y en otra forma más de ejecución los compuestos de interés tienen un pK_i superior o igual a 9,0. Estos valores se pueden determinar por técnicas bien conocidas del estado técnico, así como en los ensayos aquí descritos.

Otra medición de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de la NEP es la constante de inhibición aparente (CI_{50}), que es la concentración molar de compuesto que produce la semimáxima inhibición de la conversión del sustrato por el enzima NEP. El valor pCI_{50} es el logaritmo negativo en base 10 de la CI_{50} . Los compuestos de especial interés según la presente invención incluyen aquellos que muestran un pCI_{50} de la NEP superior o igual a 5,0 aproximadamente. Los compuestos de interés también incluyen aquellos que tienen un pCI_{50} de la NEP $\geq 6,0$ aproximadamente o un pCI_{50} de la NEP $\geq 7,0$ aproximadamente. En otra forma de ejecución los compuestos de interés tienen un pCI_{50} de la NEP comprendido en el intervalo de 7,0-11,0 aproximadamente y en otra forma de ejecución en el intervalo de 8,0-11,0 aproximadamente, por ejemplo el intervalo de 8,0-10,0 aproximadamente.

Debe señalarse que algunos casos los compuestos de la presente invención pueden tener poca acción inhibitoria de la NEP. En tales casos los especialistas en la materia reconocerán que estos compuestos aún tienen utilidad como herramientas de investigación.

Los ensayos ejemplificados de determinación de las propiedades de los compuestos de la presente invención, como la acción inhibitoria de la NEP, están descritos en la sección de ejemplos e incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, pruebas que miden la inhibición de la NEP (descrita en el ensayo 1). Los ensayos secundarios útiles incluyen pruebas para medir la inhibición del ECA (también descrita en el ensayo 1) y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrita en Sulpizio y otros (2005) JPET 315:1306-1313). En el ensayo 2 se describe una prueba farmacodinámica para evaluar el poder inhibitor *in vivo* del ECA y de la NEP en ratas anestesiadas (véase también Seymour y otros (1985) Hypertension 7(Suppl 1):I-35-I-42 y Wigle y otros (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70: 1525-1528), en la cual la inhibición del ECA se mide como el porcentaje de respuesta al presor angiotensina I y la inhibición de la NEP se mide como aumento de la descarga urinaria de guanosín 3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc).

Hay muchos ensayos *in vivo* que se pueden usar para determinar otras utilidades de los compuestos de la presente invención. El modelo de ratas conscientes espontáneamente hipertensas (REH) es un modelo de hipertensión dependiente de renina, que está descrito en el ensayo 3. Véase también Intengan y otros (1999) Circulation 100(22): 2267-2275 y Badyal y otros (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362. El modelo de ratas conscientes tratadas con acetato de desoxicorticosterona (sal DOCA) es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que sirve para medir la actividad de la NEP y está descrito en el ensayo 4. Véase también Trapani y otros (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan y otros (1999) Hypertension 34(4):907-913, y Badyal y otros (2003) *supra*. El modelo de sal DOCA es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para rebajar la presión sanguínea, así como para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para evitar o retrasar un aumento de presión sanguínea. El modelo de ratas Dahl hipertensas sensibles a la sal (DSS) es un modelo de hipertensión sensible a la sal de la dieta (NaCl), que está descrito en el ensayo 5. Véase también Rapp (1982) Hypertension 4:753-763. El modelo de hipertensión arterial pulmonar inducida por monocrotalina en ratas, descrito por ejemplo en Kato y otros (2008) J. Cardiovasc. Pharmacol. 51(1):18-23, es un predictor fiable de eficacia clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los modelos animales de fallo cardíaco incluyen el modelo de ratas DSS para fallo cardíaco y el modelo de fístula aorto-caval (derivación AV), este último descrito por ejemplo en Norling y otros (1996) J. Amer. Soc. Nephrol. 7:1038-1044. Otros modelos animales como las pruebas de la placa caliente, del coletazo y de la formalina se pueden utilizar para medir las propiedades analgésicas de los compuestos de la presente invención, así como el modelo de ligadura del nervio espinal (LNE) para el dolor neuropático. Véase por ejemplo Malmberg y otros (1999) Current Protocols in Neuroscience 8.9.1-8.9.15.

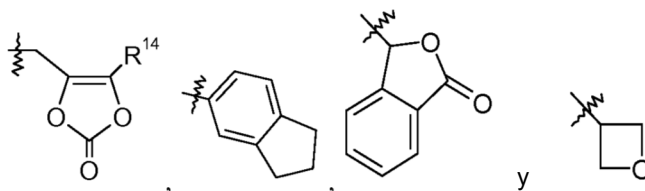
Se supone que los compuestos de la presente invención inhiben el enzima NEP en cualquiera de los ensayos arriba mencionados o en otros de naturaleza similar. Por consiguiente dichos ensayos sirven para determinar la utilidad terapéutica de los compuestos de la presente invención, por ejemplo su utilidad como agentes antihipertensivos o como agentes antidiarreicos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la presente invención se pueden demostrar mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos de los especialistas en la materia. Los compuestos de la fórmula I pueden ser fármacos activos y también profármacos. Por consiguiente, al tratar sobre la actividad de los compuestos de la presente invención debe entenderse que cualquiera de dichos profármacos no manifieste la actividad esperada en un ensayo, pero sí una vez metabolizados.

Es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar y/o prevenir estados médicos que responden a la inhibición de la NEP. Por tanto es de esperar que a los pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP o aumentando los niveles de sus sustratos peptídicos, se les pueda administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, al inhibir la NEP se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que metaboliza la NEP, como los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, las endotelinas, las encefalinas, la neurotensina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. Por lo tanto se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo en los sistemas renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

En una forma de ejecución, a los pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP se les administra un compuesto de la presente invención en su forma activa, es decir, un compuesto de la fórmula I en el cual R^1 y R^4 son H y R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , a, b y Z son tal como se han definido para la fórmula I.

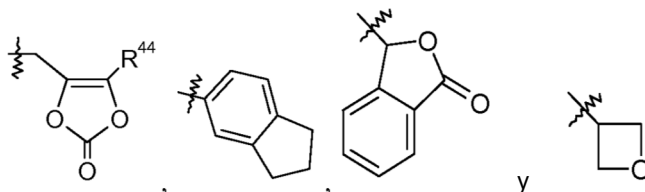
En otra forma de ejecución, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto de la presente invención que se encuentra en su forma de profármaco en el grupo R^1 , es decir un compuesto de la fórmula I en el cual R^1 está elegido entre -alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquilen C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} , -cicloalquilo C_{3-7} , - $[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6} -OC(O) R^{10} , -alquilen C_{1-6} -NR¹¹ R^{12} , -alquilen C_{1-6} -C(O) R^{13} , -alquilen C_{0-6} -morfolino, -alquilen C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ,

5



Pero en otra forma de ejecución, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto de la presente invención que se halla en su forma de profármaco en el grupo R^4 , es decir un compuesto de la fórmula I en el cual R^4 está elegido entre -alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquilen C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} , -cicloalquilo C_{3-7} , - $[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6} -OC(O) R^{40} , -alquilen C_{1-6} -NR⁴¹ R^{42} , -alquilen C_{1-6} -C(O) R^{43} , -alquilen C_{0-6} -morfolino, -alquilen C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ,

10



15

En otra forma más de ejecución, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto de la presente invención que se encuentra en su forma de profármaco en el grupo R^1 y en el grupo R^4 .

20 *Enfermedades cardiovasculares*

Dado que potencian los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar y/o prevenir estados médicos tales como las enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques y otros (1993) Pharmacol. Rev. 45:87-146 y Dempsey y otros (2009) Amer. J. of Pathology 174(3):782-796. Las enfermedades cardiovasculares de particular interés incluyen la hipertensión y el fallo cardíaco. La hipertensión incluye a modo de ilustración, no excluyente: la hipertensión primaria, que también se designa como hipertensión esencial o idiopática; la hipertensión secundaria; la hipertensión acompañada de enfermedad renal; la hipertensión grave, acompañada o no de enfermedad renal; la hipertensión pulmonar, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar, y la hipertensión resistente. El fallo cardíaco incluye a modo de ilustración, no excluyente: el fallo cardíaco congestivo; el fallo cardíaco agudo; el fallo cardíaco crónico, por ejemplo con menor fracción de eyección ventricular izquierda (también llamado fallo cardíaco sistólico) o con fracción de eyección ventricular izquierda conservada (también llamado fallo cardíaco diastólico); y el fallo cardíaco agudo y crónico descompensado, acompañado o no de enfermedad renal. Así, una forma de ejecución de la presente invención se refiere a un método para tratar la hipertensión, en particular la hipertensión primaria o la hipertensión arterial pulmonar, el cual consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

25

30

35

La cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de la hipertensión primaria suele ser la cantidad que es suficiente para rebajar la presión sanguínea del paciente, lo cual incluiría la hipertensión leve hasta moderada y la hipertensión grave. Cuando se usa para tratar la hipertensión, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas de aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina e inhibidores duales del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina, activadores y estimulantes del enzima convertidor de angiotensina 2 (ECA2), vacunas contra la angiotensina-II, agentes antidiabéticos, agentes antilípidos, agentes anti trombóticos, inhibidores de los antagonistas de los receptores AT₁ e inhibidores duales de los antagonistas de los receptores AT₁ y de la neprilisina, antagonistas del receptor adrenérgico β₁, antagonistas duales de los receptores adrenérgicos β y del receptor α₁, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, inhibidores de neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa (en concreto inhibidores de PDE-V), agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de renina, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, y combinaciones de ellos. Según una forma de ejecución particular de la presente invención se combina un compuesto de la presente invención con un antagonista del receptor AT₁, un bloqueador del canal de calcio, un diurético o una combinación de los mismos y se utiliza para tratar la hipertensión primaria. Según otra forma de ejecución particular de la presente invención, se combina un

40

45

50

compuesto de la presente invención con un antagonista del receptor AT₁, y se utiliza para tratar la hipertensión acompañada de enfermedad renal. Cuando se utiliza para tratar la hipertensión resistente, el compuesto se puede administrar con otros agentes terapéuticos tales como los inhibidores de la aldosterona sintasa.

5 La cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar suele ser la cantidad que es suficiente para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son la mejora de la capacidad de ejercicio de un paciente. Por ejemplo, en un ámbito clínico la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser aquella que mejora la capacidad del paciente para andar cómodamente durante 6 minutos (cubriendo una distancia aproximada de 20-40 metros). Cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar, el compuesto
10 se puede administrar junto con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de receptores adrenérgicos α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de la prostaglandina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular de la presente invención se combina un compuesto de la presente invención con un inhibidor de PDE-V o con un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina y se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar.
15

La presente invención también encuentra utilidad en un método para tratar el fallo cardíaco, en particular el fallo cardíaco congestivo (incluyendo tanto el fallo cardíaco sistólico como el fallo cardíaco diastólico), que consiste en
20 administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La cantidad terapéuticamente efectiva es normalmente aquella que es suficiente para rebajar la presión sanguínea y/o mejorar las funciones renales. En un ámbito clínico, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser aquella que es suficiente para mejorar la hemodinámica cardíaca, como por ejemplo la reducción de la presión de enclavamiento, de la presión atrial derecha, de la presión de llenado y de la resistencia vascular. El compuesto se puede administrar por medio de una dosificación intravenosa. Cuando se utiliza para tratar el fallo cardíaco, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de receptores de adenosina, rompedores de los productos finales de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonistas de los receptores AT₁, antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , antagonistas duales de los receptores adrenérgicos β y del receptor α_1 , inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores del enzima convertidor de endotelina (ECE),
25 antagonistas de los receptores de endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, análogos de prostaglandina, inhibidores de PDE-V, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, y antagonistas de los receptores de vasopresina. En una forma de ejecución particular de la presente invención se combina un compuesto de la presente invención con un antagonista de aldosterona, un antagonista del receptor adrenérgico β_1 , un antagonista del receptor AT₁ o un diurético, y se usa para tratar el fallo cardíaco congestivo.
30
35

Diarrea

Como inhibidores de la NEP es de esperar que los compuestos de la presente invención inhiban la degradación de
40 las encefalinas endógenas y por tanto tales compuestos también pueden ser útiles para tratar la diarrea, incluyendo la diarrea infecciosa y la diarrea secretora/acuosa. Véase, por ejemplo, Baumer y otros (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 presente invención se pueden combinar con uno u más agentes antidiarreicos adicionales.
45

Enfermedades renales

Dado que potencian los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, es de esperar que los compuestos de la presente invención favorezcan la función renal (véase Chen y otros (1999) Circulation 100:2443-2448; Lipkin y otros (1997) Kidney Int. 52:792-801; y Dussaule y otros (1993) Clin. Sci. 84:31-39) y puedan usarse para tratar y/o prevenir enfermedades renales. Las enfermedades renales de particular interés incluyen la nefropatía diabética, la enfermedad renal crónica, la proteinuria y especialmente la lesión renal aguda o el fallo renal agudo (véase Sharkovska y otros (2011) Clin. Lab. 57:507-515 y Newaz y otros (2010) Renal Failure 32:384-390). Cuando se usa para tratar la enfermedad renal, el compuesto se puede administrar en combinación
50 con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas de los receptores AT₁ y diuréticos.
55

Terapia preventiva

Como potencian los efectos de los péptidos natriuréticos, también es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para la terapia preventiva, gracias a los efectos antihipertróficos y antifibróticos de los péptidos natriuréticos (véase Potter y otros (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), por ejemplo para prevenir la progresión de la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio, la restenosis arterial después de la angioplastia, el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de las operaciones vasculares, la aterosclerosis y la angiopatía diabética.
60
65

Glaucoma

5 Como potencian los efectos de los péptidos natriuréticos, cabe esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar el glaucoma. Véase, por ejemplo, Diestelhorst y otros (1989) *International Ophthalmology* 12:99-101. Cuando se usan para tratar el glaucoma, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno u más agentes antiglaucoma adicionales.

Alivio del dolor

10 Como inhibidores de la NEP es de esperar que los compuestos de la presente invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y por tanto tales compuestos también pueden ser útiles como analgésicos. Véase, por ejemplo, Roques y otros (1980) *Nature* 288:286-288 and Thanawala y otros (2008) *Current Drug Targets* 9:887-894. Cuando se usan para tratar el dolor, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno u más fármacos antinociceptivos, tales como inhibidores de la aminopeptidasa N o de la dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de reabsorción de monoaminas, relajantes musculares, antagonistas del receptor NMDA, agonistas de los receptores opiáceos, agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{1D} y antidepresivos tricíclicos.

Otras utilidades

20 Por sus propiedades inhibitoras de la NEP también es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles como agentes antitusivos y además sirvan para tratar la hipertensión portal relacionada con la cirrosis hepática (véase Sansoe y otros (2005) *J. Hepatol.* 43:791-798), el cáncer (véase Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53:360-365), la depresión (véase Noble y otros (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159), trastornos menstruales, el parto prematuro, la preeclampsia, la endometriosis, trastornos reproductivos (por ejemplo infertilidad masculina y femenina, el síndrome ovárico poliquístico, fallo de implantación) y la disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo la disfunción eréctil masculina y el trastorno de la excitación sexual femenina. De modo más concreto es de esperar que los compuestos de la presente invención sirvan para tratar la disfunción sexual femenina (véase Pryde y otros (2006) *J. Med. Chem.* 49:4409-4424), que a menudo se define como la dificultad o incapacidad de un paciente femenino para hallar satisfacción en la expresión sexual. Esto abarca una variedad de diferentes trastornos sexuales femeninos, incluyendo, de manera ilustrativa y no limitativa, el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de la excitación sexual, el trastorno orgásmico y el trastorno del dolor sexual. Cuando se usan para tratar estos trastornos, en particular la disfunción sexual femenina, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes: inhibidores de PDE-V, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos. Por sus propiedades inhibitoras de la NEP también es de esperar que los compuestos de la presente invención sirvan como antiinflamatorios y tengan utilidad como tales, sobre todo utilizados en combinación con estatinas.

40 Recientes estudios sugieren que la NEP tiene un papel regulador de la función nerviosa en la diabetes deficiente de insulina y en la obesidad causada por la dieta. Coppey y otros (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266. Por lo tanto, debido a sus propiedades inhibitoras de la NEP, también cabe esperar que los compuestos de la presente invención sirvan para proteger contra el deterioro nervioso causado por la diabetes o por la obesidad debida a la dieta.

45 La cantidad del compuesto de la presente invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día se puede predeterminar o determinar sobre la base de un paciente individual teniendo en cuenta muchos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad del estado del paciente, la tolerancia del paciente al agente terapéutico, la vía de administración, consideraciones farmacológicas como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los niveles toxicológicos del compuesto y de cualquier agente secundario administrado, y similares. El tratamiento del paciente de una enfermedad o estado médico (tal como la hipertensión) se puede iniciar con una dosis predeterminada o determinada por el médico de cabecera y continuar durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico. Los pacientes sometidos a este tratamiento serán normalmente controlados basándose en una rutina, a fin de determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, al tratar la hipertensión se pueden llevar a cabo mediciones de la presión sanguínea para determinar la efectividad del tratamiento. indicadores similares para otras enfermedades o estados aquí descritos son bien conocidos y fácilmente disponibles para el médico tratante. El control continuo por parte del médico asegurará que la cantidad óptima del compuesto de la presente invención se administre en el momento indicado y facilitará la determinación del tiempo de tratamiento, lo cual tiene un valor especial cuando también se administran agentes secundarios, pues su elección, dosificación y duración de la terapia puede requerir ajustes. De este modo el régimen de tratamiento y el programa de dosificación pueden ajustarse en el curso de la terapia, con el fin de administrar la mínima cantidad del agente que muestre la efectividad deseada y además prolongar la administración el tiempo necesario para el tratamiento satisfactorio de la enfermedad o estado médico.

Herramientas de investigación

65 Como los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitora del enzima NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas para la investigación o el estudio de sistemas biológicos o de muestras que tienen un

enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades en que el enzima NEP o sus substratos peptídicos juegan un papel. En estos estudios, que pueden realizarse *in vitro* o *in vivo*, se puede emplear cualquier sistema biológico o muestra adecuada que lleve un enzima NEP. Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para tales estudios incluyen, sin limitarse a ellos, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras tisulares, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, humanos, etc.), siendo de mayor interés los mamíferos. En una forma de ejecución particular de la presente invención la actividad del enzima NEP en un mamífero es inhibida por la administración de una cantidad de un compuesto de la presente invención que inhibe la NEP. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como herramientas de investigación para realizar ensayos biológicos mediante el empleo de dichos compuestos.

Para usarlo como herramienta de investigación, un sistema o muestra biológica que contiene un enzima NEP se pone normalmente en contacto con una cantidad de un compuesto de la presente invención que inhiba la NEP. Después de exponer el sistema o muestra biológica al compuesto, los efectos de la inhibición del enzima NEP se determinan mediante procedimientos y equipos convencionales, tales como la medición de la unión a un receptor en un ensayo de fijación o la medición de los cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición incluye la puesta en contacto de células o tejido con el compuesto, la administración del compuesto a un mamífero, por ejemplo *i.p.*, *p.o.*, *i.v.*, *s.c.*, o inhalado, etc. Esta etapa determinante puede consistir en medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, la determinación de los efectos del compuesto en el sistema o muestra biológica mediante el empleo de procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y medición del sustrato enzimático o de cambios mediados por el producto en ensayos funcionales. Los resultados de ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad y la cantidad de compuesto necesaria para lograr el efecto deseado, es decir una cantidad inhibidora del enzima NEP. La etapa de determinación consiste típicamente en comprobar los efectos de la inhibición del enzima NEP.

Además los compuestos de la presente invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y por lo tanto también son útiles en ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan actividad inhibidora de la NEP. Así, un compuesto de la presente invención se usa como patrón en un ensayo que permite comparar los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos de la presente invención, a fin de detectar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si es el caso. Por ejemplo, se comparan los datos del pK_i de un compuesto de ensayo o de un grupo de compuestos de ensayo con los datos del pK_i de un compuesto de la presente invención, a fin de detectar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo los compuestos de ensayo que tienen un valor pK_i aproximadamente igual o superior al de un compuesto de la presente invención, si es el caso. Este aspecto de la presente invención incluye como formas de ejecución separadas tanto la generación de datos comparativos (utilizando los ensayos adecuados) como el análisis de los datos del ensayo, para identificar los compuestos de ensayo interesantes. Por lo tanto un compuesto de ensayo se puede evaluar en una prueba biológica mediante un método que comprenda las etapas de: (a) realizar una prueba biológica con un compuesto de ensayo para obtener un primer valor de ensayo; (b) realizar la prueba biológica con un compuesto de la presente invención para obtener un segundo valor de ensayo, de modo que la etapa (a) puede tener lugar antes, después o al mismo tiempo que la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo obtenido en la etapa (a) con el segundo valor de ensayo obtenido en la etapa (b). Los ejemplos de pruebas biológicas incluyen un ensayo de inhibición del enzima NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se administran normalmente a un paciente en forma de composición o formulación farmacéutica. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente por cualquier vía aceptable, incluyendo, sin limitarse a ellos, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalativo, tópico (incluyendo la vía transdérmica), ocular y parenteral. Asimismo los compuestos de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo oralmente, mediante múltiples dosis diarias (por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día), una sola dosis diaria o una sola dosis semanal. Se entiende que en las composiciones farmacéuticas aquí descritas puede utilizarse cualquier forma de los compuestos de la presente invención (es decir como base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración particular.

Por consiguiente, según una forma de ejecución, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención. Si se desea, las composiciones pueden llevar otros agentes terapéuticos y/o formuladores. Al describir composiciones el "compuesto de la presente invención" también puede denominarse aquí "principio activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, como por ejemplo el vehículo. Por lo tanto se entiende que el término "principio activo" incluye compuestos de la fórmula I, así como sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de este compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención suelen llevar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Los expertos en la materia reconocerán no obstante que una composición farmacéutica puede contener más que una cantidad terapéuticamente efectiva, como en las composiciones básicas, o menos que una cantidad terapéuticamente efectiva, como en las dosis unitarias individuales pensadas para la

administración múltiple con el fin de alcanzar la cantidad terapéuticamente efectiva. Normalmente la composición llevará aproximadamente 0,01-95% en peso del principio activo, aproximadamente 0,01-30% en peso, por ejemplo 0,01-10% en peso, puesto que la cantidad real depende de la propia formulación, de la vía de administración, de la frecuencia de dosificación, etc. Según una forma de ejecución, una composición adecuada para una forma oral de administración puede contener por ejemplo 5-70% en peso o 10-60% en peso aproximadamente del principio activo.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede emplear cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo o excipiente concreto, o de combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración utilizado para tratar un paciente concreto o un tipo de enfermedad o estado médico. En este sentido la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular está bien al alcance de los especialistas en tecnología farmacéutica. Además los vehículos o excipientes utilizados en tales composiciones están disponibles en el comercio. Para mayor aclaración, las técnicas convencionales de formulación están descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y en H. C. Ansel y otros, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [*Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de liberación de fármacos*], 7ª Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden ser usados como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ellos, los siguientes: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como los de maíz y patata; celulosas como la celulosa microcristalina y sus derivados, por ejemplo carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites como los de cacahuete, algodón, cártamo, sésamo, oliva, maíz y soja; glicoles como el propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbita, manita y polietilenglicol; ésteres tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; agar; agentes tampón como el hidróxido magnésico y el hidróxido aluminico; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato; gases propelentes comprimidos como los de hidrocarburos clorofluorocarbonados e hidrofluorocarbonados; y otras sustancias no tóxicas y compatibles utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas suelen prepararse mezclando o combinando total e íntimamente el principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniforme resultante puede ser luego moldeada o cargada en tabletas, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y similares, empleando procedimientos y equipo corrientes.

En una forma de ejecución las composiciones farmacéuticas están preparadas para la administración oral. Las composiciones aptas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas masticables, sellos, grageas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso, emulsiones del tipo aceite-en-agua o agua-en-aceite, elixires o jarabes, y cada una de estas formas contiene una cantidad predeterminada del principio activo.

Cuando se trate de una forma de dosificación sólida para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, etc.), la composición llevará normalmente el principio activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico y fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden llevar: rellenos o cargas tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manita y/o ácido silícico; aglutinantes como la carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes como la glicerina; agentes de desintegración como agar agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución como la parafina; acelerantes de la absorción como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes tales como el alcohol cetílico y/o el monoestearato de glicerina; absorbentes como el caolín y la bentonita; lubricantes como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, glicoles polietilénicos sólidos, lauril sulfato sódico y/o mezclas de ellos, colorantes y agentes tampón.

En las composiciones farmacéuticas también puede haber agentes de desmoldeo, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Los ejemplos de agentes de recubrimiento de tabletas, cápsulas, píldoras y similares incluyen los utilizados para recubrimientos entéricos, por ejemplo acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-ésteres de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa y análogos. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua como el ácido ascórbico, el hidrocloreto de cisteína, el bisulfito sódico, el metabisulfito sódico y análogos; antioxidantes liposolubles tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes complejantes de metales tales como ácido cítrico, ácido etilendiamino tetraacético, sorbita, ácido tartárico, ácido fosfórico y análogos.

También se pueden formular composiciones para la liberación lenta o controlada del principio activo, utilizando, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener agentes opacificantes y formularse de forma que liberen el principio activo solo o preferentemente en una determinada porción del tracto

gastrointestinal y opcionalmente de manera retardada. Como ejemplos de composiciones absorbentes utilizables pueden citarse las sustancias poliméricas y las ceras. El principio activo también puede estar microencapsulado, opcionalmente con uno o más de los excipientes arriba descritos.

5 Como formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral cabe mencionar, de modo ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas contienen típicamente el principio activo y un diluyente inerte tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites
10 (por ejemplo los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes suspensores, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno-sorbita y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido aluminico, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención ideadas para la administración oral se pueden envasar en forma de dosis unitarias. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que es adecuada para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, solo o combinado con una o más unidades
20 adicionales. Estas formas unitarias pueden ser, por ejemplo, cápsulas, tabletas, píldoras y similares.

En otra forma de ejecución las composiciones de la presente invención son adecuadas para la inhalación y estarán típicamente en forma de aerosol o en polvo. Estas composiciones se administran en general mediante dispositivos bien conocidos, tales como nebulizadores, inhaladores de polvo seco o de dosis calibradas. Los dispositivos de nebulización producen una corriente de aire a gran velocidad que atomiza la composición formando una neblina que
25 es transportada hacia el tracto respiratorio del paciente. Un ejemplo de formulación para nebulizadores comprende el principio activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo administran el principio activo en forma de polvo suelto que se dispersa en una corriente de aire del paciente durante la inspiración.
30 Un ejemplo de formulación de polvo seco contiene el principio activo mezclado con un excipiente tal como lactosa, almidón, manita, dextrosa, ácido poliláctico, poli(láctida-co-glicolida) y combinaciones de ellos. Los inhaladores de dosis calibradas descargan una cantidad medida del principio activo por medio de un gas propelente comprimido. Un ejemplo de formulación de dosis calibradas contiene una solución o suspensión del principio activo en un propelente licuado tal como un hidrocarburo clorofluorocarbonado o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales
35 formulaciones incluyen cosolventes como etanol o pentano y surfactantes como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y lauril sulfato sódico. Estas composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano refrigerado o presurizado a un recipiente adecuado que ya contiene el principio activo, etanol (si es el caso) y el surfactante (si es el caso). Para preparar una suspensión, el principio activo se microniza y luego se mezcla con el propelente. Alternativamente una formulación en suspensión se puede preparar secando por pulverización una capa
40 de un recubrimiento de surfactante aplicado sobre partículas micronizadas del principio activo. La formulación se introduce luego en un bote de aerosol que forma parte del inhalador.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo mediante inyección subcutánea, intravenosa o intraperitoneal). Para este tipo de administración el principio activo se prepara
45 en forma de solución, suspensión o emulsión estéril. Los ejemplos de disolventes para preparar estas formulaciones incluyen agua, suero fisiológico, alcoholes de bajo peso molecular como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácido graso como el oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales también llevar uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Los surfactantes, los agentes estabilizantes adicionales o los agentes reguladores de pH (ácidos, bases o tampones)
50 y los antioxidantes son particularmente útiles para estabilizar la formulación, por ejemplo para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces éster y amida que pueda tener el compuesto. Estas formulaciones se pueden esterilizar utilizando un medio inyectable esterilizante, un agente esterilizador, por filtración, irradiación o calor. En una forma de ejecución particular la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como vehículo farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas que contienen seis o más unidades
55 de α -D-glucopiranosas unidas mediante enlaces en las posiciones 1,4 como en la amilasa, la β -ciclodextrina o la cicloheptaamilosa. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen derivados como la hidroxipropil ciclodextrina y sulfobutil éter ciclodextrinas como la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la sulfobutil éter β -ciclodextrina. Los ejemplos de tampones para tales formulaciones incluyen tampones basados en ácidos carboxílicos como las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato.

60 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica, usando sistemas y excipientes transdérmicos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeación tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarlo a un parche o a un sistema de liberación análogo. Si se desea, en estas composiciones transdérmicas se puede emplear excipientes
65 adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

Agentes secundarios

Para tratar una enfermedad, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales, a fin de obtener el efecto curativo deseado. Así, en una forma de ejecución las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también llamados "agentes secundarios"). Estos agentes terapéuticos son bien conocidos del estado técnico e incluyen antagonistas de los receptores de adenosina, antagonistas de los receptores adrenérgicos α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas duales de receptores adrenérgicos β y del receptor α_1 , rompedores de los productos finales de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina e inhibidores duales del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina, activadores y estimulantes del enzima convertidor de angiotensina 2, vacunas contra la angiotensina-II, anticoagulantes, agentes anti-diabéticos, agentes anti-diarreicos, agentes antiglaucoma, agentes anti-lípidos, agentes anti-nociceptivos, agentes anti-trombóticos, antagonistas de los receptores AT_1 e inhibidores duales de los antagonistas de los receptores AT_1 y de la neprilisina y bloqueadores multifuncionales de los receptores de angiotensina, antagonistas de los receptores de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores del enzima convertidor 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 reabsorción de monoaminas, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, agonistas de los receptores opiáceos, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores de vasopresina, y combinaciones de ellos. Aquí se detallan ejemplos específicos de estos agentes.

Por lo tanto, en otra forma más de ejecución de la presente invención una composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención, un segundo principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la composición también se puede incluir un tercer, cuarto, etc. principio activo. En la terapia combinada, la cantidad administrada del compuesto de la presente invención, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad normalmente administrada con la monoterapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden mezclar físicamente con el segundo principio activo para formar una composición que contenga ambos agentes; o cada agente puede estar en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en tiempos separados. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con un segundo principio activo, empleando procedimientos y equipo convencionales, para formar una combinación de principios activos que lleve un compuesto de la presente invención y un segundo principio activo. Además los principios activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que lleve un compuesto de la presente invención, un segundo principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta forma de ejecución los componentes de la composición se mezclan o combinan del modo habitual para crear una mezcla física. Luego la mezcla física se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva a través de una de las vías aquí descritas.

Alternativamente los principios activos pueden ser distintos y estar separados antes de administrarlos al paciente. En esta forma de ejecución los principios activos no están mezclados físicamente entre sí antes de la administración al paciente, pero se administran simultáneamente o en tiempos separados como composiciones independientes. Tales composiciones se pueden envasar por separado o juntas en un kit. Cuando se administren en tiempos separados, el principio activo secundario se administrará normalmente en un tiempo inferior a las 24 horas transcurridas desde la administración del compuesto de la presente invención, que varía entre la simultaneidad con la administración del compuesto de la presente invención hasta unas 24 horas posteriores a la dosificación. Esto también se denomina administración secuencial. Así, un compuesto de la presente invención se puede administrar oralmente de manera simultánea o secuencial con otro principio activo por medio de dos tabletas, una por cada principio activo, teniendo en cuenta que secuencial puede significar inmediatamente después de la administración del compuesto de la presente invención o al cabo de cierto tiempo predeterminado (por ejemplo una o tres horas más tarde). También se contempla la posibilidad de administrar el principio activo secundario más de 24 horas después de la administración del compuesto de la presente invención. Como alternativa, la combinación se puede administrar a través de vías diferentes, es decir una oralmente y la otra por inhalación.

En una forma de ejecución el kit comprende una primera forma de dosificación que contiene el compuesto de la presente invención y al menos una forma de dosificación adicional que contiene uno o más de los principios activos secundarios aquí descritos, en cantidades suficientes para realizar los métodos de la presente invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de principios activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado médico de un paciente.

65

Cuando se incluyen, los principios activos secundarios se encuentran en una cantidad terapéuticamente efectiva, de manera que su administración normal produzca un efecto terapéuticamente beneficioso al coadministrarlos con un compuesto de la presente invención. El principio activo secundario puede hallarse en forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc. farmacéuticamente aceptables. El principio activo secundario también puede estar en forma de profármaco, por ejemplo un compuesto que tenga un grupo ácido carboxílico esterificado. Por lo tanto, en los principios activos secundarios enumerados aquí se pretende incluir todas las formas que se pueden adquirir comercialmente o preparar mediante el uso de procedimientos y reactivos habituales.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de adenosina, cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina y tonapofilina.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de receptores adrenérgicos α , cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un antagonista del receptor adrenérgico β_1 ("bloqueador β_1 "). Los bloqueadores β_1 representativos comprenden, sin limitarse a ellos, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, por ejemplo 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 ellos. En una forma de ejecución particular el bloqueador del receptor adrenérgico β_1 se elige entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y sus combinaciones. Normalmente el bloqueador β_1 se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 2-900 mg por dosis.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor adrenérgico β_2 , cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol y análogos. Normalmente el antagonista del receptor adrenérgico β_2 se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 0,05-500 μ g por dosis.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un rompedor de los productos finales de la glicación avanzada (AGE), cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, alagebrijo (o ALT-711) y TRC4149.

Según otra forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, eplerenona, espironolactona y sus combinaciones. Normalmente el antagonista de aldosterona se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 5-300 mg diarios.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de la aminopeptidasa N o de la dipeptidil peptidasa III, cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonil butanotiol, metionina tiol).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (ECA). Los inhibidores de ECA representativos incluyen, sin limitarse a ellos, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el inhibidor de ECA se elige entre benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y sus combinaciones. Normalmente el inhibidor de ECA se administrará en cantidad suficiente para aportar 1-150 mg diarios aproximadamente.

Según otra forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor dual del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina (ECA/NEP), cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos: AVE-0848 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-carboxilílo); 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]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxilílo); gempatrilato; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepin-4-carboxilílo); 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]-benzazepin-4-carboxilílo); omapatrilato; RB-105 (N-

[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercapto-propionil)tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y también pueden incluirse sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el inhibidor de ECA/NEP se elige entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato y combinaciones de los mismos.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un activador o estimulante del enzima convertidor de angiotensina 2 (ECA2).

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una vacuna contra la angiotensina-II, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, ATR12181 y CYT006-AngQb.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un anti-coagulante, cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: cumarinas como la warfarina; heparina, e inhibidores directos de trombina como el argatrobán, la bivalirudina, el dabigatrán y la lepirudina.

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables y fármacos efectivos por vía oral, así como combinaciones de los mismos. Los ejemplos de fármacos inyectables incluyen, sin limitarse a ellos, la insulina y sus derivados. Los ejemplos de fármacos efectivos por vía oral incluyen, sin limitarse a ellos: biguanidas como la metformina; antagonistas de glucagón; inhibidores de α -glucosidasa como acarbosa y miglitol; inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (inhibidores DPP-IV) como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina; meglitinidas como la repaglinida; oxadiazolidindionas; sulfonilureas como la clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida y tolazamida; tiazolidindionas como la pioglitazona y la rosiglitazona; y combinaciones de ellos.

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran combinados con tratamientos antidiarreicos. Las opciones representativas de tratamiento incluyen, sin limitarse a ellas, soluciones de rehidratación oral (SRO), loperamida, difenoxilato y subsalicilato de bismuto.

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiglaucoma. Como ejemplos representativos de los agentes antiglaucoma cabe citar, sin limitarse a ellos: agonistas α -adrenérgicos como la brimonidina; antagonistas del receptor adrenérgico β_1 ; bloqueadores tópicos del receptor β_1 tales como el betaxolol, el levobunolol y el timolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como la acetazolamida, la brinzolamida o la dorzolamida; agonistas colinérgicos como la cevimelina y la DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos como la pilocarpina, y análogos de la prostaglandina.

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antilípido. Los agentes antilípidos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: inhibidores de las proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC) tales como anacetrapib, dalcetrapib y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y sus combinaciones.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: aspirina; agentes anti-plaquetarios tales como clopidogrel, prasugrel y ticlopidina; heparina y combinaciones de los mismos.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT₁, también conocido como bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA). Como BRA representativos cabe citar, sin limitarse a ellos, abitesartán, azilsartán (p.ej. azilsartán medoxomilo), bencil-losartán, candesartán, candesartán cilexetil, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicil-losartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán (p.ej. olmesartán medoxomilo), opomisartán, pratosartán, ripsisartán, sapisartán, saralasin, sarmesina, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el BRA se elige entre azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, sapisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y sus combinaciones. Como ejemplos de sales y/o profármacos cabe citar candesartán cilexetil, eprosartán mesilato, la sal potásica de losartán y olmesartán medoxomilo. Normalmente el BRA se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 4-600 mg por dosis, por ejemplo en dosis diarias comprendidas en el intervalo de 20-320 mg diarios.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un agente de acción dual, tal como un inhibidor de los antagonistas de los receptores AT₁ y de la neprilisin (inhibidor de BRA/NEP), cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, los compuestos descritos en las publicaciones U.S. nº 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas otorgadas a Allegretti y otros, y registradas el 23 de abril de 2008, por ejemplo el compuesto ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con bloqueadores multifuncionales de los receptores de angiotensina, tal como está descrito en Kurtz & Klein (2009) Hypertension Research 32:826-834.

5 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de los receptores de bradiquinina, como por ejemplo el icatibant (HOE-140). Es de esperar que esta terapia combinada tenga como ventaja la prevención del angioedema o de otras consecuencias indeseadas de los elevados niveles de bradiquinina.

10 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un bloqueador de los canales de calcio. Los bloqueadores de canales de calcio representativos incluyen, sin limitarse a ellos, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el bloqueador de los canales de calcio se elige entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo y sus combinaciones. Normalmente el bloqueador de canales de calcio se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 2-500 mg por dosis.

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

30 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como la acetazolamida y la diclorfenamida; diuréticos de asa, los cuales incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamídicos tales como el ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético como el ácido tienílico, la indacrinona y el quincarbato; diuréticos osmóticos como la manita; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo antagonistas de aldosterona tales como la espironolactona e inhibidores del canal de Na⁺ tales como amilorida y triamtereno; tiazidas y diuréticos análogos a las tiazidas tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, polítiazida, quinetazona, teclotiazida y triclorometiazida; y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el diurético se elige entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y sus combinaciones. El diurético se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 5-50 mg diarios, normalmente 6-25 mg diarios, siendo las dosis comunes de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg diarios.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor del enzima convertidor de endotelina (ECE), cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, fosforamidón, CGS 26303 y sus combinaciones.

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

55 En otra forma más de ejecución, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como estatinas. Las estatinas representativas incluyen, sin limitarse a ellas, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

60 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de monoaminas, cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, como por ejemplo la atomoxetina, el bupropión y su metabolito hidroxibupropión, maprotilina, reboxetina y viloxazina; inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) tales como el citalopram y su metabolito desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (p.ej. oxalato de escitalopram), fluoxetina y su metabolito desmetilado norfluoxetina, fluvoxamina (p.ej. maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y su metabolito desmetilsertralina; inhibidores duales de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (IRS) tales como bicifadina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona y venlafaxina; y combinaciones de los mismos.

65

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un relajante muscular, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos: carisoprodo, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol y sus combinaciones.

5 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un péptido natriurético o un análogo del mismo, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, y compuestos descritos en Ogawa y otros (2004) J. Biol. Chem. 279:28625-31. Estos compuestos también se conocen como agonistas del receptor A de péptidos natriuréticos (NPR-A). En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de depuración de péptidos natriuréticos (NPR-C) tal como SC-46542, cANF (4-23) y AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1949-52). Por ejemplo, el AP-811 ha actuado sinérgicamente en combinación con el inhibidor de NEP tiorfán (Wegner (1995) Clin. Exper. Hypert. 17:861-876).

15 En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP representativos incluyen, sin limitarse a ellos: AHU-377; candoxatrilo; candoxatrilo; dexecadotriló ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina éster bencilico); 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-azaciclodecán-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina éster bencilico); derivados del ácido 3-(1-carbamoiíciclohexil)propiónico descritos en la patente WO 2006/027680, de Hepwort y otros (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)-propionil-L-isoileucil-L-leucina); ecadotriló; fosforamidón; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)-benceno-propionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SC-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletíl)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SC-34826 ((S)-N-[N-[1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]-carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SC-42495 (N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)-propionil]-L-metionina éster etílico); 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); tiorfán y su profármaco racecadotriló; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexancarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]-ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico éster etílico (WO 2007/056546); daglutriló [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxi-carbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-acético] descrito en la patente WO 2007/106708, de Khder y otros (Novartis AG); y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el inhibidor de la NEP se elige entre candoxatrilo, candoxatrilo, CGS-24128, fosforamidón, SC-32615, SC-34826, SQ-28603, tiorfán y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutriló o CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), que actúan tanto inhibidores como del enzima convertidor de endotelina (ECE) como de la NEP. También se pueden usar otros compuestos de acción dual sobre ECE/NEP. El inhibidor de la NEP se administrará en cantidad suficiente para proporcionar unos 20-800 mg diarios; las dosis típicas están comprendidas en el intervalo de 50-700 mg diarios, más comúnmente 100-600 o 100-300 mg diarios.

45 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un donante de óxido nítrico, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, nicorandil; nitratos orgánicos como el tetranitrato de pentaeritrita; y sidnoniminas tales como linsidomina y molsidomina.

En otra forma más de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE representativos incluyen, sin limitarse a ellos: cemetacina, ácido acetyl salicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, aloxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclozico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, supprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioapropfeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el AINE se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y sus combinaciones.

60 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, ketobemidona, memantina, metadona, etc.

65 En otra forma más de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agonista de los receptores opiáceos (también conocidos como analgésicos opiáceos). Los agonista de receptores

opiáceos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y sus combinaciones. En ciertas formas de ejecución el agonista de los receptores opiáceos se escoge entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, y sus combinaciones.

En una forma de ejecución particular los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en concreto un inhibidor de PDE-V. Los inhibidores de PDE-V representativos incluyen, sin limitarse a ellos, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio[®]), tadalafil (Adcirca[®]), vardenafil (Levitra[®]) y udenafil.

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (igualmente conocidos como prostanoides o análogos de la prostaciclina). Los análogos de prostaglandina representativos incluyen, sin limitarse a ellos, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost y treprostinil, entre los cuales son de especial interés el bimatoprost, el latanoprost y el tafluprost.

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agonista de los receptores de prostaglandina, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, bimatoprost, latanoprost, travoprost y otros.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, aliskiren, enalkiren, remikiren y sus combinaciones.

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina (ISRS). Los ISRS representativos incluyen, sin limitarse a ellos: citalopram y su metabolito desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (p.ej. oxalato de escitalopram), fluoxetina y su metabolito desmetilado norfluoxetina, fluvoxamina (p.ej. maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y su metabolito desmetilsertralina, y combinaciones de los mismos.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1D}, cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, triptanes tales como almotriptán, avitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un bloqueador de los canales de calcio, cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína y combinaciones de los mismos.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un estimulante o activador de la guanilato ciclasa soluble, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, ataciguat, riociguat y sus combinaciones.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico (ATC), cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, y combinaciones de los mismos.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de vasopresina, cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, conivaptán y tolvaptán.

En otras terapias de combinación con compuestos de la presente invención también pueden usar combinaciones de agentes terapéuticos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con un diurético y un BRA, o con un bloqueador de los canales de calcio y un BRA, o con un diurético y un inhibidor del ECA, o con un bloqueador de los canales de calcio y una estatina. Como ejemplos específicos cabe mencionar una combinación del inhibidor del ECA enalapril (en su forma salina de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se vende con la marca comercial Vaseretic[®], o una combinación del bloqueador de los canales de calcio amlodipina (en su forma salina de besilato) y el BRA olmesartán (como profármaco en forma de medoxomilo), o una combinación de un bloqueador de los canales de calcio y una estatina. Todas estas combinaciones también pueden usarse con los compuestos de la presente invención. Otros agentes terapéuticos como los agonistas del receptor adrenérgico α_2 y los antagonistas de los receptores de vasopresina también pueden ser útiles en las terapias de combinación. Los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico α_2 incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina.

Las siguientes formulaciones son ejemplos típicos de las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

Ejemplo de cápsulas de gelatina dura para la administración oral

5 Se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato magnésico. La composición resultante se carga en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Como alternativa, se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz U.S. n° 45 de malla y se introduce en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

10 Como alternativa, se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato magnésico, y se procede del modo arriba descrito.

Ejemplo de formulación de cápsulas de gelatina para la administración oral

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

20 Como alternativa, se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato magnésico (0,8 mg). Luego la mezcla se introduce en una cápsula de gelatina (tamaño #1, blanca opaca) (300 mg de composición por cápsula).

25 *Ejemplo de formulación de tabletas para la administración oral*

30 Un compuesto de la presente invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz U.S. n° 20 de malla y se mezclan completamente. El granulado obtenido de esta manera se seca a 50-60°C y se pasa a través de un tamiz U.S. n° 16 de malla. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de solución al 10% en agua esterilizada) con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), y después esta mezcla se pasa a través de un tamiz U.S. n° 16 de malla. El carboximetil almidón sódico, el estearato magnésico y el talco se añaden luego al granulado. La mezcla terminada se comprime en una máquina tableteadora para formar tabletas de 100 mg de peso.

35 Como alternativa se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), sílice pirogénica (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). Después la mezcla se comprime para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

40 Como alternativa se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (400 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg). Después la mezcla se comprime para formar una tableta de una sola ranura (600 mg de composición por tableta).

45 Como alternativa se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (100 mg) con almidón de maíz (100 mg) y una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se muele hasta obtener un polvo fino. Después se añade celulosa microcristalina (50 mg) y estearato magnésico (5 mg) a la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar tabletas (100 mg del compuesto de la presente invención por tableta).

50 *Ejemplo de formulación de una suspensión para la administración oral*

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

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la presente invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbita (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. hasta 100 ml

Ejemplo de formulación líquida para la administración oral

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

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

Ejemplo de formulación inyectable para la administración por inyección

Se mezcla un compuesto de la presente invención (0,2 g) con una solución tampón de acetato sódico 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 con tanto ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N como sea necesario y luego se añade agua suficiente para llegar a un volumen total de 20 ml. Luego la mezcla se filtra a través de un filtro estéril (0,22 micras) para producir una solución estéril adecuada para ser administrada por inyección.

Ejemplo de composiciones para la administración por inhalación

Se microniza un compuesto de la presente invención (0,2 mg) y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Luego esta mezcla se introduce en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra utilizando, por ejemplo, un inhalador de polvo seco.

Alternativamente, un compuesto micronizado de la presente invención (10 g) se dispersa en una solución que se prepara disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). Después la suspensión resultante se seca por pulverización y se microniza para formar una composición micronizada cuyas partículas tienen un diámetro medio inferior a 1,5 μm aproximadamente. La composición micronizada se carga luego en cartuchos de inhalación de dosis fijas que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano comprimido, en cantidad suficiente para aportar aproximadamente entre 10 μg y 500 μg del compuesto de la presente invención por cada dosis administrada mediante el inhalador.

Alternativamente, un compuesto micronizado de la presente invención (25 mg) se disuelve en suero fisiológico isotónico (125 ml) tamponado con citrato (pH 5). La mezcla se agita y se sónica hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se controla y, si es preciso, se ajusta a 5 añadiendo lentamente NaOH acuoso 1 N. La solución se administra utilizando un aparato nebulizador que aporta aproximadamente entre 10 μg y 500 μg del compuesto de la presente invención por cada dosis.

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se ofrecen con el fin de ilustrar unas formas de ejecución específicas de la presente invención. No obstante, estas formas de ejecución específicas no pretenden limitar el alcance de la presente invención, el cual solamente está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa, y cualquier otra abreviación aquí empleada, pero no definida, tiene su significado estándar generalmente aceptado:

AcOH	ácido acético
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH ₃) ₃)
(BOC) ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
Bn	bencilo
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
Dnp	2,4-dinitrofenilo
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol

	LiHMDS	hexametil disilazida de litio
	Mca	(7-metoxicumarin-4-il)acilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
5	MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
	NaHMDS	hexametildisilazida sódica
	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio
	Pd(PF ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0)
	PE	éter de petróleo
10	SilicaCat [®] DPP-Pd	catalizador de difenilfosfino paladio (II) sobre sílice
	SilicaCat [®] Pd(0)	catalizador de paladio (0) sobre sílice
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

15 A no ser que se indique otra cosa, todos los materiales, tales como reactivos, materias primas y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën y análogos) y se usaron sin purificarlos más.

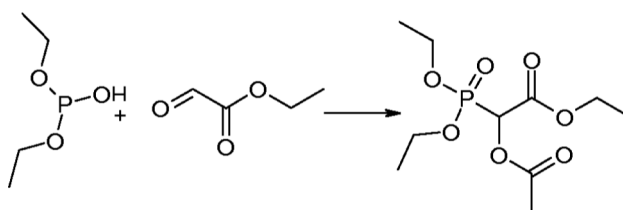
20 Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a no ser que se indique otra cosa. El desarrollo de las reacciones se controló por cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida analítica de alta o resolución (HPLC anal.) y espectrometría de masas, cuyos detalles están indicados en los ejemplos específicos. En la HPLC analítica se utilizaron los siguientes disolventes: 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.

25 Las reacciones se terminaron del modo descrito concretamente en cada preparación. Por ejemplo, las mezclas de reacción corrientes se purificaron por extracción y otros métodos de purificación como la cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente y la precipitación. Además las mezclas reactivas se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, empleando rellenos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El avance de las reacciones se midió normalmente por cromatografía líquida con espectrometría de masas (LC-MS).

30 Los isómeros se caracterizaron por espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (NOE). Los productos de reacción se caracterizaron rutinariamente por espectrometría de masas y RMN-¹H. Las muestras para la medición por RMN se disolvieron en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-*d*6) y los espectros de RMN-¹H se obtuvieron con un aparato Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación de compuestos por espectrometría de masas se realizó normalmente utilizando un método de ionización por electrospray (ESMS) en un aparato de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o en un aparato de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Preparación 1

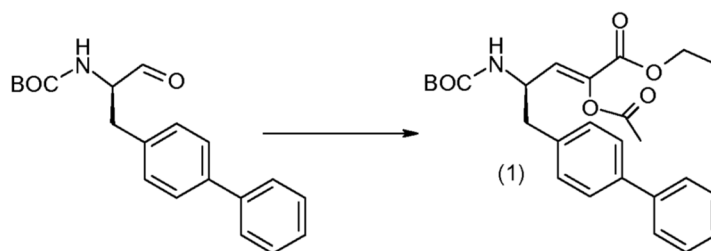
40 Acetoxi(dietoxifosforil)acetato de etilo



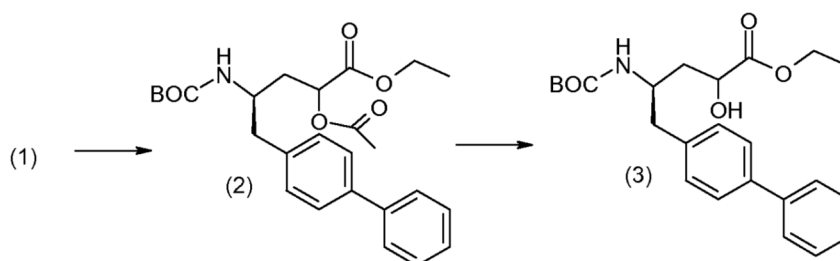
45 Se añadió por goteo 2-oxoacetato de etilo (50%) (74 g, 724,8 mmoles), agitando a 0°C, a una solución de hidrógeno fosfito de dietilo (50 g, 362,1 mmoles) en tolueno (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota Et₃N (110 g, 1,1 moles), agitando a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió anhídrido acético (37 g, 362,4 mmoles) gota a gota, agitando a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 2N. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (1,2 ~ 1,5) para obtener el compuesto del epígrafe (52 g) en forma de un líquido de color amarillo claro.

Preparación 2

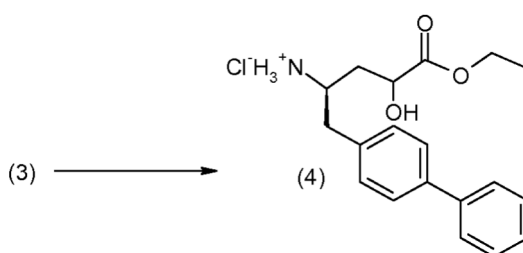
55 (R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoato de etilo



- Una disolución de acetoxi(dietoxifosforil)acetato de etilo (15,6 g, 55,3 mmoles, 1,2 eq.) en THF (seco) (150 ml) se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C . Se añadió LiHMDS (1 M en THF) (55,3 ml) gota a gota, agitando a 78°C .
 5 Después de agitar 30 minutos a esta temperatura, se agregó gota a gota a lo largo de 15 minutos una solución de ((*R*)-2-bifenil-4-il-1-formiletil)carbamato de *t*-butilo crudo (15,0 g, 1,0 eq.) en THF (seco) (30 ml). Se siguió agitando a -78°C durante 1,5 horas antes de verter la mezcla en una solución fría con agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó repetidamente y la capa acuosa se reextrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas juntas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (EtOAc/hexanos = 0 ~ 1:10) para dar el compuesto 1 (10,5 g) en forma de un sólido blanco.
 10

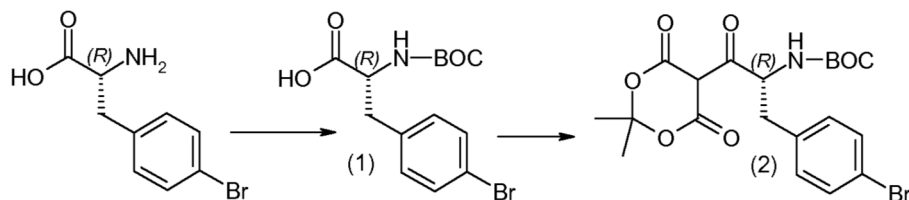


- Una solución agitada del compuesto 1 (10,5 g, 23,2 mmoles) en EtOH (anhidro) (100 ml) se combinó con catalizador de paladio sobre carbono (1,0 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó cuatro veces con hidrógeno y luego se burbujeó hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. El catalizador de paladio-carbono se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto 2 crudo (10,0 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se utilizó sin purificarlo más.
 15
 20 El compuesto 2 (10,0 g, 22,0 mmoles) en EtOH (anhidro) (100 ml) se combinó con carbonato potásico (6,1 g, 44,1 mmoles) y la solución resultante se agitó 2 horas a la temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 0 ~ 1:5) para dar el compuesto 3 (6,0 g) en forma de un sólido blanco.



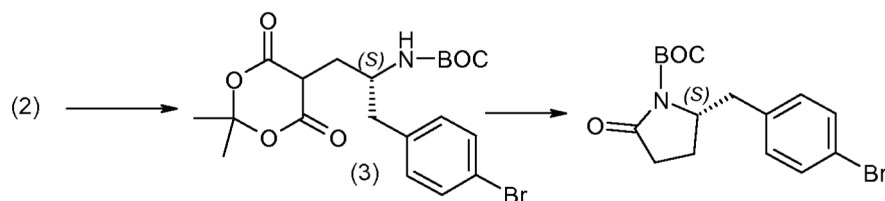
- El compuesto 3 (6,0 g, 14,5 mmoles) se disolvió en DCM (seco) (120 ml) y se burbujeó HCl a través de la mezcla durante 5~6 horas a la temperatura ambiente. Se observó precipitado sólido. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen y luego se filtró. Los sólidos se recogieron y se lavaron con EtOAc frío, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (4,2 g) en forma de una sal de HCl sólida de color blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 314 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.
 25
 30 $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 8,07 (s, 1,9H), 7,96 (s, 1,2H), 7,65-7,69 (m, 4,0H), 7,45-7,5 0(m, 2,0H), 7,33-7,39 (m, 3,0H), 6,05-6,07 (m, 0,63H), 5,88-5,90 (m, 0,88H), 4,32-4,38 (m, 0,80H), 4,18-4,31 (m, 0,51H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,75-3,05 (m, 2,8H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 3,3H).
 35

Preparación 3

(S)-2-(4-Bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo

A una solución de ácido (*R*)-2-amino-3-(4-bromofenil)propiónico (50 g, 0,2 moles) en MeCN (700 ml) se le añadió una solución de NaOH (16,4 g, 0,4 moles) en agua (700 ml) a -5°C. Después de agitar 10 minutos se agregó una solución de (BOC)₂O (44,7 g, 0,2 moles) en MeCN (100 ml). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por la noche. Después de evaporar el MeCN, el residuo se diluyó con DCM (800 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl 1 M a -5°C. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto 1 (66,5 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 366 (M+Na), 709 (2M+Na).

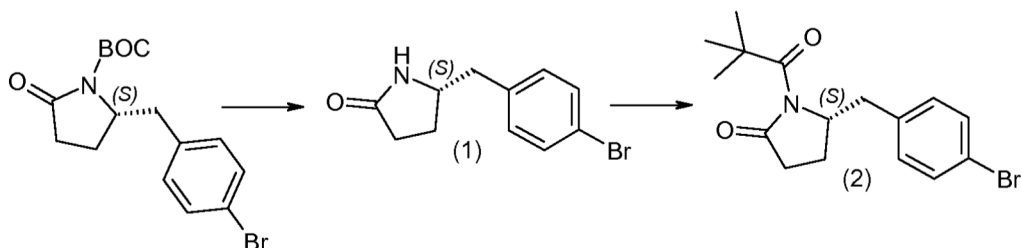
A una disolución de compuesto 1 (66,5 g, 193 μmoles), ácido de Meldrum (33,4 g, 232 mmoles) y DMAP (37,7 g, 309 mmoles) en DCM anhidro (600 ml) se le añadió gota a gota una solución de DCC (47,9 g, 232 mmoles) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 8 horas y luego se refrigeró por la noche. Se observó la formación de cristales de dicitclohexilurea. La mezcla se filtró, se lavó con KHSO₄ al 5% (5 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), después se secó sobre MgSO₄ anhidro y se enfrió durante la noche. Luego se evaporó la solución hasta obtener el compuesto 2 crudo (91 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 492 (M+Na), 961 (2M+Na).



A una solución del compuesto 2 crudo (91 g, 193 mmoles) en DCM anhidro (1 l) se le añadió AcOH (127,5 g, 2,1 moles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos, luego se agregó NaBH₄ (18,3 g, 483 mmoles) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar 1 hora más a -5°C se añadió NaCl acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando con Et₂O hasta obtener el compuesto 3 (68 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 478 (M+Na), 933 (2M+Na).

Una solución del compuesto 3 (68 g, 149 mmoles) en tolueno anhidro (500 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para obtener el compuesto del epígrafe (38 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS: 376 (M+Na), 729 (2M+Na).

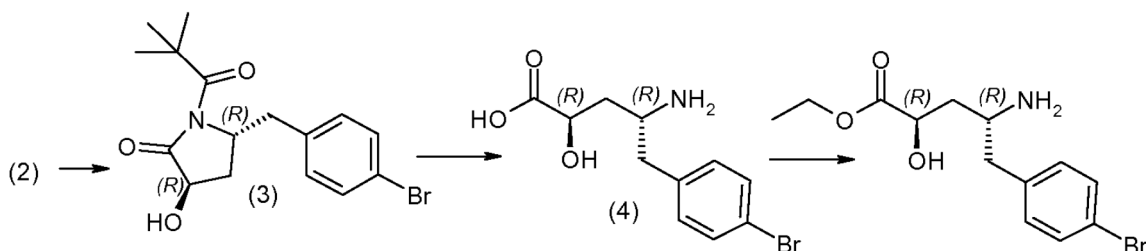
Preparación 4

(2*R*,4*R*)-4-Amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoato de etilo

A una solución de (*S*)-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo (38 g, 107 mmoles) en DCM anhidro (250 ml) se le añadió TFA (20 ml, 0,27 moles) a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc

(300 ml) y se lavó NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 200 ml), agua (200 ml) y NaCl acuoso saturado (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto 1 crudo (24 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 254 [M+H].

5 A una solución de NaH (8,6 g, 250 mmoles) en THF anhidro (200 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto 1 (24 g, 94 mmoles) en THF anhidro (200 ml) a lo largo de 30 minutos a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (18 g, 150 mmoles) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por la noche. La reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 25:1) para obtener el compuesto 2 (18 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: 360 (M+Na).



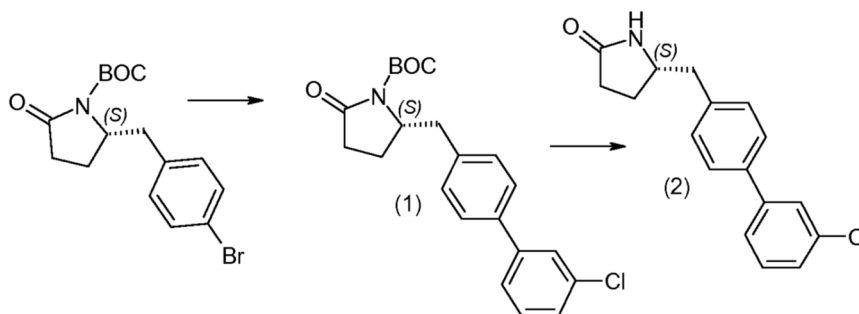
15 A una disolución del compuesto 2 (18 g, 53 mmoles) en THF anhidro (250 ml) se le añadió gota a gota NaHMDS (47,7 ml, 96 mmoles) a -78°C en atmósfera de nitrógeno a lo largo de 30 minutos. Después de agitar a -78°C durante 90 minutos se agregó gota a gota una solución de (+)-(8,8-diclorocanforil-sulfonil)-oxaziridina (31,6 g, 106 mmoles) a lo largo de 30 minutos. Después de agitar a -78°C durante 2 horas, la reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 15:1) para obtener el compuesto 3 (8,9 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 376 (M+Na).

25 Una disolución del compuesto 3 (8,9 g, 25 mmoles) en HCl concentrado (81 ml, 81 mmoles) se calentó a 100°C durante 16 horas. Luego se concentró la mezcla para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por lavado con Et₂O para dar el compuesto 4 (7 g) en forma de una sal sólida de HCl de color amarillo claro. LC-MS: 323 (M+H).

30 Una solución del compuesto 4 (7 g, 22 mmoles) en EtOH (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con HCl 8 M en EtOH (120 ml, 960 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas y luego se concentró. El producto crudo se siguió purificando por lavado con Et₂O para obtener el compuesto del epígrafe (6 g) en forma de una sal sólida de HCl de color amarillo claro. LC-MS: 352 (M+H).

35 Preparación 5

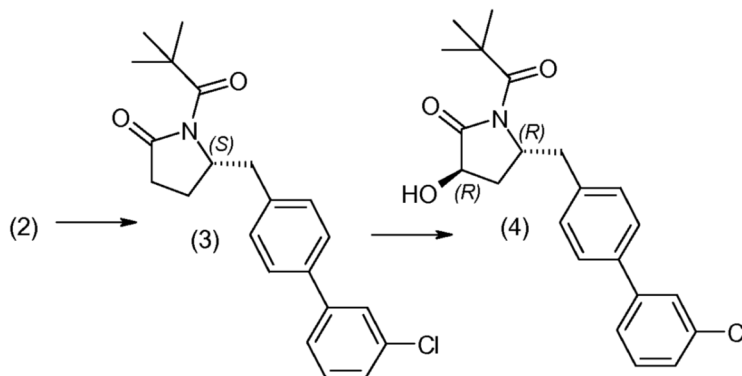
(3R,5R)-5-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona



40 A una solución de (S)-2-(4-bromobencil)-5-oxipirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo (15 g, 43 mmoles) en 1,4-dioxano (600 ml) se le añadió ácido 3-clorofenilborónico (8 g, 51 mmoles) y Pd(dppf)₂Cl₂ (3,1 g, 4,2 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos se agregó una solución de K₂CO₃ (11,7 g, 85 mmoles) en agua (60 ml). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó por la noche. Después de evaporar el disolvente se añadió agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto

crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía en columna (hexanos:EtOAc = 6:1) para lograr el compuesto 1 (15 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 408 (M+Na).

5 A una solución del compuesto 1 (15 g, 0,039 moles) en DCM anhidro (250 ml) se le añadió TFA (20 ml, 270 mmoles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por la noche. Una vez evaporado el disolvente el residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), después se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 200 ml), agua (200 ml) y NaCl acuoso saturado (250 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto 2 crudo (11 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 286 [M+H].

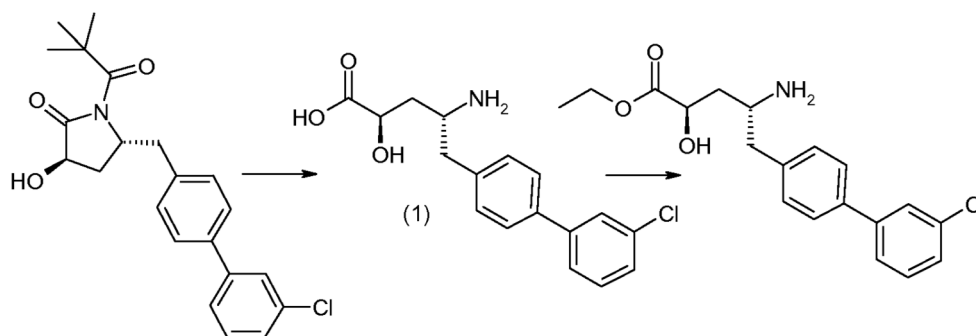


10 A una disolución de NaH (2,3 g, 98 mmoles) en THF anhidro (200 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto 2 (11 g, 39 mmoles) en THF anhidro (100 ml) a lo largo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno a 0°C . La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C se añadió cloruro de pivaloilo (6 g, 51 mmoles) gota a gota a lo largo de 30 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por la noche. La reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 25:1) para obtener el compuesto 3 (10,5 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 391 (M+Na).

15 A una disolución del compuesto 3 (10,5 g, 29 mmoles) en THF anhidro (120 ml) se le añadió gota a gota NaHMDS (29 ml, 58 mmoles) a lo largo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 90 minutos se agregó gota a gota una solución de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (15,6 g, 52 mmoles) a lo largo de 30 minutos. Tras agitar 2 horas a -78°C , la reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 15:1) para producir el compuesto del epígrafe (9,6 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 408 (M+Na).

20
25
30 Preparación 6

(2R,4R)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo



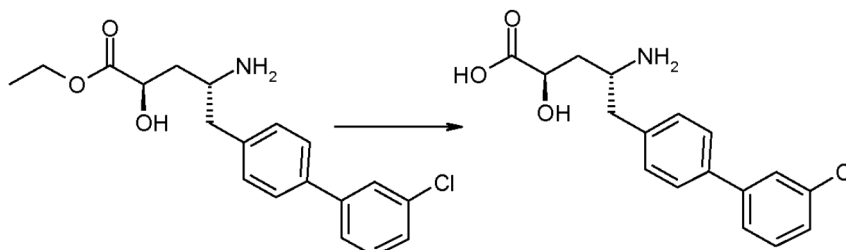
35 Una disolución de (3R,5R)-5-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (9,6 g, 25 mmoles) en HCl concentrado (81 ml, 81 mmoles) se calentó 16 horas a 100°C . Luego la mezcla se concentró para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por lavado con Et_2O para obtener el compuesto 1 (5,7 g) en forma de sal sólida de HCl de color amarillo claro. LC-MS: 320 (M+H).

40

A una solución del compuesto 1 (5,7 g, 18 mmoles) en EtOH (10 ml) se le añadió HCl 8 M en EtOH (120 ml, 960 mmoles) a la temperatura ambiente. Luego la mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas. Tras la concentración, el producto crudo se purificó por lavado con Et₂O para obtener el compuesto 2 (2,1 g) en forma de sal sólida de HCl de color amarillo claro. LC-MS: 348 (M+H).

5

Preparación 7

Ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

10

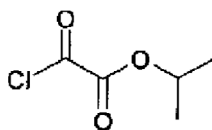
Se añadió solución acuosa de HCl 1 M (2,0 mmoles) a (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (150,0 mg, 431 μmoles) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío durante 3 horas y el residuo se purificó por cromatografía líquida de fase inversa para obtener el compuesto del epígrafe (117 mg) en forma de un sólido blanco.

15

Preparación 8

Cloro-oxo-acetato de isopropilo

20



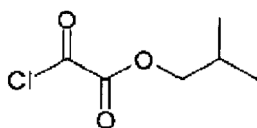
Se añadió isopropanol (158 μl, 2,1 mmoles, 1,0 eq.) gota a gota durante 5 minutos sobre cloruro de oxalilo (350 μl, 4,14 mmoles, 2,0 eq.) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de cloruro de oxalilo se eliminó por evaporación rotativa (40°C, 50 mm Hg) y el producto se usó sin purificarlo más.

25

Preparación 9

Cloro-oxo-acetato de isobutilo

30



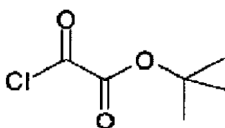
Se añadió isobutanol (191 μl, 2,1 mmoles, 1,0 eq.) gota a gota durante 5 minutos sobre cloruro de oxalilo (350 μl, 4,14 mmoles, 2,0 eq.) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de cloruro de oxalilo se eliminó por evaporación rotativa (40°C, 40 mm Hg) y el producto se usó sin purificarlo más.

35

Preparación 10

Cloruro de *t*-butil oxalilo

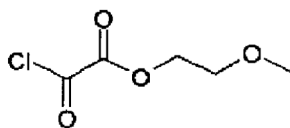
40



Se añadió cloruro de oxalilo (274 μl, 3,2 mmoles) a una solución de de *t*-butil alcohol (289 μl, 3,0 mmoles) en éter (2,0 ml, 19,0 mmoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío para dar un líquido transparente incoloro. Se preparó una solución aproximadamente 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo disolviendo el líquido transparente obtenido en DCM (~ 3,0 ml).

45

Preparación 11

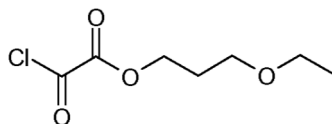
Cloro-oxo-acetato de 2-metoxietilo

5

Una solución de 2-metoxietanol (295 mg, 3,9 mmoles) en DCM (volumen total: 0,5 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (0,5 ml, 5,8 mmoles) en DCM (volumen total: 1,0 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM (3,9 ml) para dar una solución 1,0 M en DCM.

10

Preparación 12

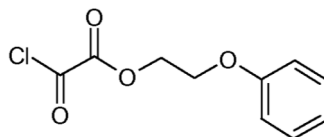
Cloro-oxo-acetato de 3-etoxipropilo

15

Una solución de 3-etoxipropil-1-ol (404 mg, 3,9 mmoles) en DCM (volumen total: 0,5 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo 0,5 ml, 5,8 mmoles) en DCM (volumen total: 1,0 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM (3,9 ml) para dar una solución 1,0 M en DCM.

20

Preparación 13

Cloro-oxo-acetato de 2-fenoxietilo

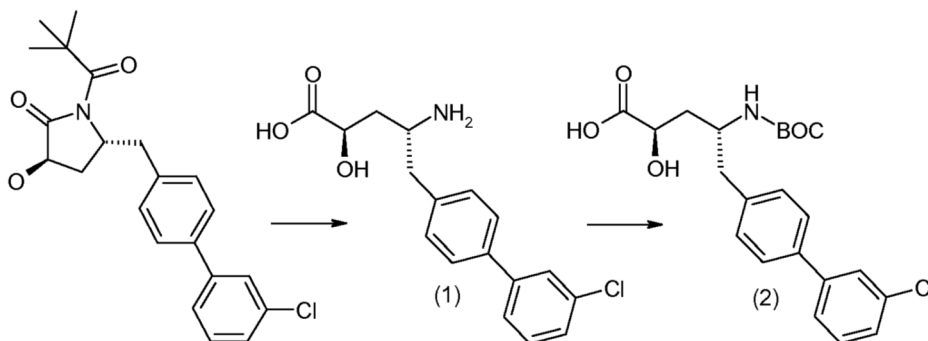
25

Una solución de 2-fenoxietanol (536 mg, 3,9 mmoles) en DCM (volumen total: 0,5 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo 0,5 ml, 5,8 mmoles) en DCM (volumen total: 1,0 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM (3,9 ml) para dar una solución 1,0 M en DCM.

30

Preparación 14

35

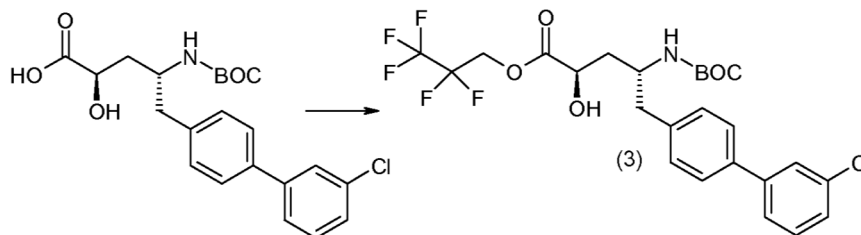
Ácido (2*R*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

Una disolución de (3*R*,5*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (4,5 g, 11,7 mmoles) en HCl concentrado (30 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto 1 (4 g) en forma de una sal sólida blanca de HCl. LC-MS: 321 [M+H]⁺.

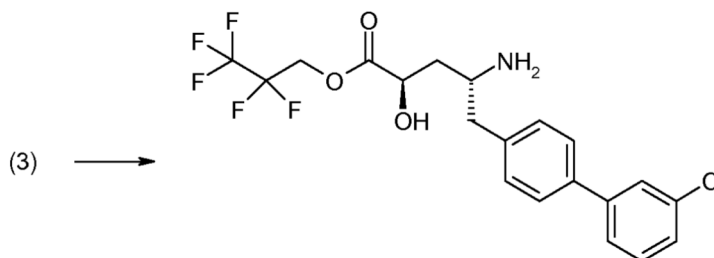
40

A una disolución de NaOH (1,8 g, 45,2 mmoles) en agua (100 ml) se le añadió gota a gota compuesto 1 (4 g, 11,3 mmoles) MeCN (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se agregó dicarbonato de di-*t*-butilo (7,17 g, 33,8 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar MeCN, luego se diluyó con DCM (300 ml) y el pH se ajustó a 5-6 con HCl acuoso 1 N. Luego se recogió la capa orgánica y el residuo se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas juntas se concentraron y se lavaron con hexanos (150 ml) para dar el compuesto del epígrafe (4 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 442 [M+Na]⁺.

Preparación 15

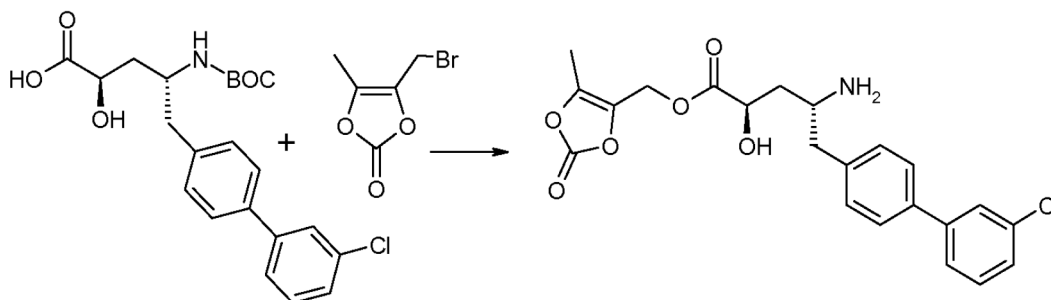
(2*R*,4*R*)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo

A una solución de ácido (2*R*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (0,9 g, 6 mmoles) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (450 mg, 3 mmoles) en DCM (30 ml) se le añadió DCC (880 mg, 4,3 mmoles) y DMAP (260 mg, 2,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (30 ml) y NaCl acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se recogió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 5:1) para obtener el compuesto 3 (0,4 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 574 [M+Na]⁺.



Una solución del compuesto 3 (0,4 g, 690 μmoles) en HCl 1,4 M disuelto en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se dispersó en EtOAc (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del epígrafe en forma de una sal de HCl sólida de color blanquecino (165 mg). LC-MS: 452 [M+H]⁺. RMN-¹H: (DMSO-*d*₆) 1,95-1,82 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,92-4,82(m, 2H), 6,35(s, 1H), 7,71-7,38 (m, 8H), 8,09 (s, 3H).

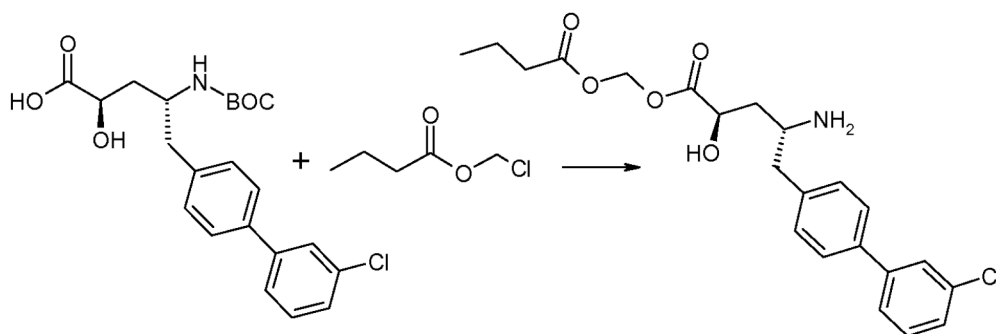
Preparación 16

(2*R*,4*R*)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetilo

Una suspensión de ácido (2*R*,4*R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico 740 mg, 1,8 mmoles), 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (340 mg, 1,8 mmoles), yoduro potásico (58 mg, 350 mmoles) y K₂CO₃ (486 mg, 3,5 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 1:1) para obtener un sólido blanco (490 mg). LC-MS: 554 [M+23]⁺. Una

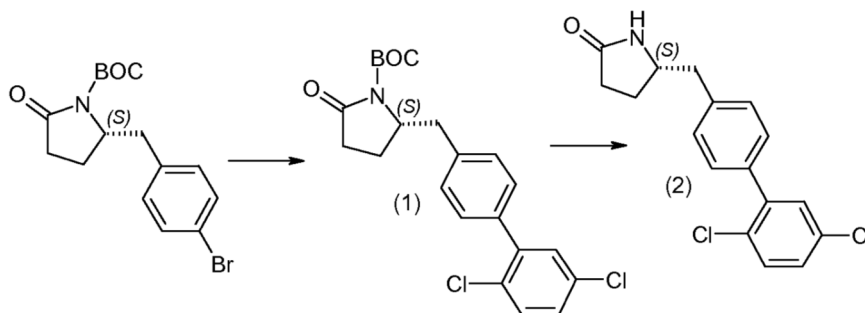
solución de este sólido (476 mg, 890 μmoles) en HCl 3 N disuelto en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó por la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se dispersó en EtOAc (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanquecino (290 mg). LC-MS: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H : (DMSO- d_6) 1,92-1,82 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,99 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 5,017 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 4H), 7,71-7,68 (m, 4H), 8,05 (s, 3H)

Preparación 17

(2R,4R)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de butiriloximetilo

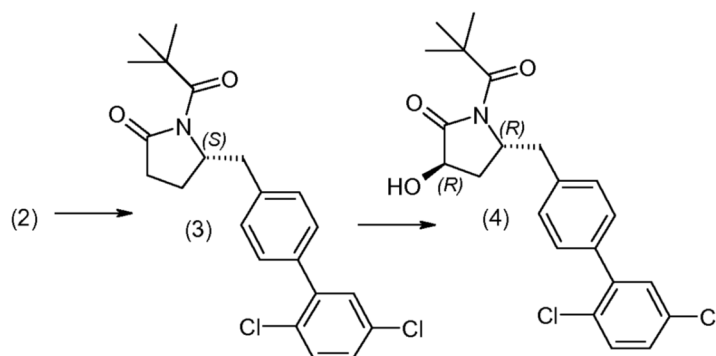
Una disolución de ácido (2R,4R)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (900 mg, 2,1 mmoles), butirato de clorometilo (350 mg, 2,6 mmoles), yoduro sódico (481 mg, 3,21 mmoles) y DIPEA (828 mg, 6,42 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 30°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó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

Preparación 18

(2R,4R)-4-Amino-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo

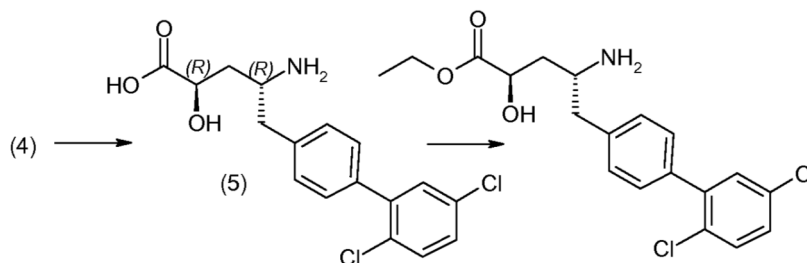
A una disolución de (S)-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo (33,5 g, 95 μmoles) en dioxano (1,2 l) se le añadió ácido 2,5-diclorofenilborónico (21,7 g, 114 μmoles) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3,5 g, 4,7 μmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos se agregó una solución de K_2CO_3 (26,1 g, 189 μmoles) en agua (120 ml). La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó por la noche. Después de evaporar el disolvente se añadió agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 6:1) para dar el compuesto 1 (35,8 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 442 $[\text{M}+\text{Na}]$.

A una disolución del compuesto 1 (35,8 g, 85 μmoles) en DCM anhidro (300 ml) se le añadió TFA (30 ml, 405 μmoles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por la noche. Después de evaporar el disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc (500 ml), luego se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 300 ml), agua (200 ml) y NaCl acuoso saturado (250 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto 2 crudo (26 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 320 $[\text{M}+\text{H}]$.



5 A una solución del compuesto 2 (26 g, 81 mmoles) en THF anhidro (500 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi en hexano (39 ml, 97 mmoles) a lo largo de 1 hora a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -78°C la reacción se extinguió añadiendo cloruro de pivaloilo (12,7 g, 105 mmoles) gota a gota a lo largo de 30 minutos. Después de agitar a -78°C durante 2 horas la reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 25:1) para dar el compuesto 3 (33 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: 426 [M+Na].

10 A una solución del compuesto 3 (10 g, 0,025 moles) en THF anhidro (120 ml) se le añadió gota a gota NaHMDS (18,6 ml, 37 mmoles) a lo largo de 30 minutos a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -78°C durante 2 horas se agregó gota a gota a lo largo de 30 minutos una solución de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonyl)-oxaziridina (11,1 g, 37 mmoles) en THF (80 ml). Después de agitar a -78°C la reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 15:1) para dar el compuesto 4 (4,2 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS: 442 [M+Na].

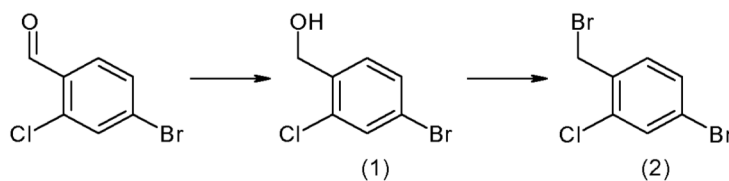


25 Una disolución del compuesto 4 (4,2 g, 10 mmoles) en HCl concentrado (80 ml, 0,96 moles) se calentó a 100°C durante 16 horas. Luego se concentró la mezcla para obtener el producto crudo, el cual se siguió purificando por lavado con Et_2O para dar el compuesto 5 (3,8 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 354 [M+H].

30 A una disolución del compuesto 5 (3,8 g, 10 mmoles) en EtOH (5 ml) se le añadió HCl 4 M en EtOH (100 ml, 0,4 moles) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas. Una vez concentrado, el producto crudo se siguió purificando por lavado con Et_2O para dar el compuesto del epígrafe (3,3 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 382 [M+H].

Preparación 19

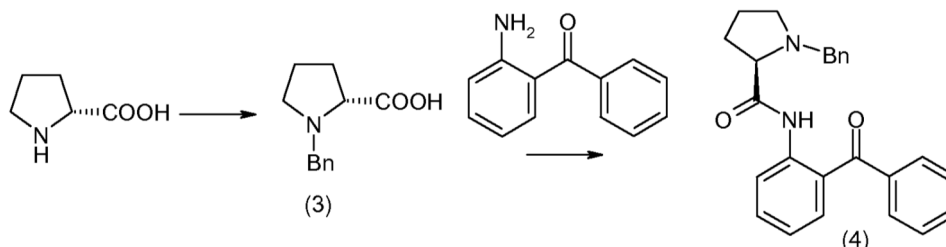
(3*R*,5*R*)-5-Amino-6-(4-bromo-2-clorofenil)-2-etoxihex-1-en-3-ol



40 A una suspensión de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (50 g, 22,8 mmoles) en MeOH (500 ml) se le adicionó NaBH_4 (17,3 g, 45,6 mmoles) en porciones a 0°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se añadió NH_4Cl acuoso para extinguir la reacción. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las capas

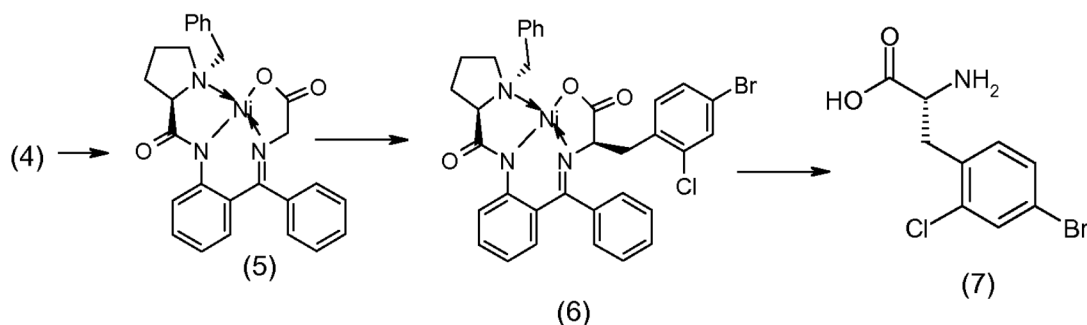
orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto 1 (48 g) en forma de un sólido blanco.

5 A una solución del compuesto 1 (46,8 g, 21,1 mmoles) en DCM seco (500 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de fósforo (68,6 g, 25,3 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto 2 (36 g) en forma de un aceite incoloro.



10 A una solución agitada de ácido (*R*)-pirrolidin-2-carboxílico (57,7 g, 0,5 moles) y KOH (84 g, 1,5 moles) en alcohol isopropílico (330 ml) se le añadió gota a gota cloruro de bencilo (70 ml, 0,6 moles) a 0°C a lo largo de 3 horas. Luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla resultante se neutralizó a pH 6 con HCl concentrado y a continuación se añadió cloroformo (200 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se filtró y el precipitado se lavó con cloroformo (3 x 100 ml). Las soluciones de cloroformo reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto 3 (52 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 A una disolución del compuesto 3 (10 g, 48,8 mmoles en DCM seco (50 ml) se le añadió SO_2Cl_2 (7,3 g, 61 mmoles) a -20°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -20°C durante 3 horas y luego se agregó una solución de (2-aminofenil)(fenil)metanona (6 g, 30,5 mmoles) en DCM seco (25 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de Na_2CO_3 (10,3 g) en agua (40 ml) a 0°C . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con MTBE (2 x 50 ml) para obtener el compuesto 4 (8,5 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

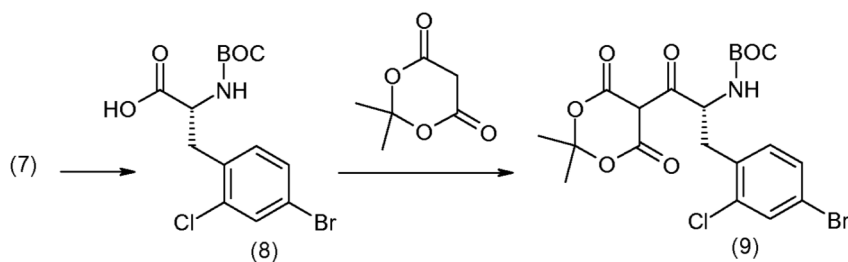


30 A una disolución del compuesto 4 (29,4 g, 76,5 mmoles), glicina (28,7 g, 382,4 mmoles) y $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (44,5 g, 152,9 mmoles) en MeOH (280 ml) se le añadió una solución de KOH (30 g, 535,3 mmoles) en MeOH (100 ml) a 45°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60°C durante una hora. La solución resultante se neutralizó con AcOH (31 ml) y se vertió en agua helada (380 ml). El sólido obtenido se filtró y se disolvió en DCM (450 ml), que se había lavado con NaCl acuoso saturado (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) para dar el compuesto 5 (38 g) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS: 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 En un matraz purgado dos veces con nitrógeno se introdujo compuesto 5 (14,3 g, 28,7 mmoles) y NaOH (3,4 g, 81,6 mmoles). Se añadió DMF anhidra (100 ml) y la mezcla se agitó 5 minutos a 0°C antes de agregarle una solución de compuesto 2 (8,6 g, 30,1 mmoles) en DMF (20 ml). La mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos hasta la completa disolución del compuesto 5 (comprobada por CCF). La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de AcOH al 5% (120 ml) que había sido extraída con DCM (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó con DCM/Et₂O (1:1) para obtener el compuesto 6 (15,5 g) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS: 702 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

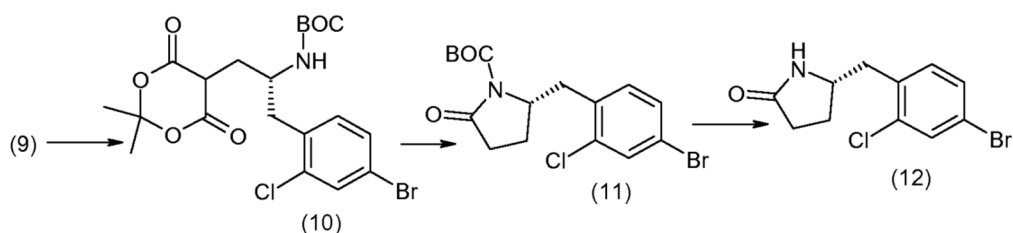
45 A una disolución del compuesto 6 (46 g, 65,6 mmoles) en MeOH (300 ml) se le añadió HCl 3 N (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el color rojo se volvió verde. La solución resultante se concentró al vacío y se añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 ml), y a continuación se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y se

pasó por resina de intercambio catiónico (eluída con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, 1:1) para obtener el compuesto 7 (15 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5
A una suspensión del compuesto 7 (15 g, 53,9 mmoles) en MeCN (150 ml) se le añadió una disolución de NaOH (4,3 g, 107,7 mmoles) en agua (150 ml) a 0°C y luego $(\text{BOC})_2\text{O}$ (17,6 g, 80,8 mmoles). La mezcla se agitó por la noche a la temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío y después se extrajo con DCM (2 x 150 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto 8 (12,3 g, 60%) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 402 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

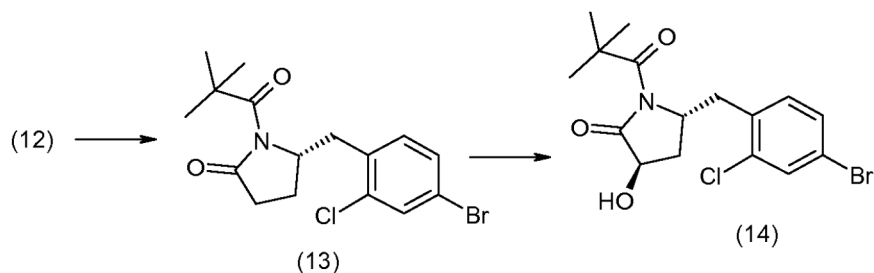
15
A una suspensión del compuesto 8 (18,4 g, 48,5 mmoles) y ácido de Meldrum (8,4 g, 58,2 mmoles) en DCM (400 ml) se le añadió DMAP (9,5 g, 77,6 mmoles) a -5°C . Después de agitar durante 10 minutos, se agregó gota a gota una solución de DCC (12 g, 58,2 mmoles) en DCM (100 ml) a -5°C . La mezcla se agitó por la noche a la temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C y se filtró. El filtrado se lavó con ácido cítrico acuoso (3 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et_2O (2 x 50 ml) para obtener el compuesto 9 (22 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.



20
A una solución del compuesto 9 (22 g, 43,6 mmoles) en DCM (400 ml) se le añadió AcOH (28,8 g, 479,4 mmoles) a 0°C . Después de agitar durante 10 minutos se agregó NaBH_4 (4,1 g, 109 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C . La solución resultante se lavó con NaHCO_3 (2 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter (2 x 100 ml) para dar el compuesto 10 (18,6 g) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: 514 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

30
Una disolución del compuesto 10 (18,6 g, 37,9 mmoles) en tolueno (350 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarla, la mezcla se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto 11 (14 g) en forma de un jarabe amarillo. LC-MS: 334 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

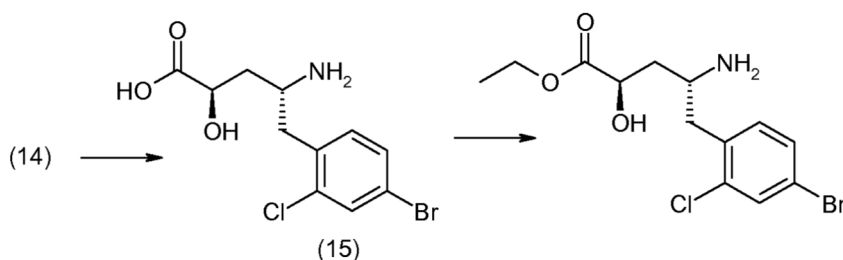
35
A una solución del compuesto 11 (14 g, 36,0 mmoles) en DCM (250 ml) se le añadió TFA (20 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a 0°C . La solución resultante se concentró al vacío para eliminar TFA. El residuo se disolvió en DCM (400 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto 12 (10 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



40
A una disolución del compuesto 12 (10 g, 34,7 mmoles) en THF seco (250 ml) se le añadió (2,4 g, 69,3 mmoles, al 70%) a 0°C . La mezcla se agitó durante una hora a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después se agregó cloruro de pivaloilo (5 g, 41,6 mmoles). Tras agitar 2 horas más se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) para extinguir la reacción. La mezcla resultante se concentró y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas reunidas se

lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexanos/EtOAc, 5:1) para obtener el compuesto 13 (11,8 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: 374 [M+H]⁺.

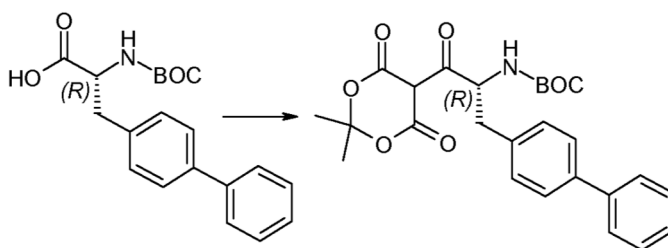
- 5 A una disolución del compuesto 13 (11,8 g, 31,8 mmoles) en THF seco (70 ml) se le añadió gota a gota NaHMDS (24 ml, 47,7 mmoles, 2,0 M en THF) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos se agregó gota a gota una solución de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (15,2 g, 50,8 mmoles) en THF (70 ml) a -78°C. La mezcla se agitó una hora más a la misma temperatura antes de añadir NH₄Cl (70 ml) para extinguir la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía de gel de sílice (hexanos/EtOAc, 20:1~5:1) para obtener el producto crudo (5 g), el cual se continuó purificando por HPLC preparativa para dar el compuesto 14 (4 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS: 390 [M+H]⁺.



- 15 Una solución del compuesto 14 (4 g, 10,3 mmoles) en HCl concentrado (50 ml) se calentó a reflujo por la noche. La mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con Et₂O (2 x 50 ml) para obtener el compuesto 15 (3,1 g) en forma de una sal de HCl sólida de color blanco. LC-MS: 324 [M+H]⁺.
- 20 Una disolución del compuesto 15 (3,1 g, 8,6 mmoles) en HCl/EtOH (6,7 M, 40 ml) se agitó por la noche a 50°C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se lavó con éter (2 x 50 ml) para dar el compuesto del epígrafe (2,9 g) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: 352 [M+H]⁺. RMN-H¹: (CD₃OD) 1,268 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,862-1,946 (m, 1H), 2,068-2,143 (m, 1H), 3,104-3,199 (m, 2H), 3,769-3,809 (m, 1H), 4,162-4,209 (m, 2H), 4,274-4,881 (m, 1H), 7,325 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,522 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,696 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

25 Preparación 20

[(R)-1-Bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3]dioxan-5-il)-2-oxoetil]carbamato de t-butilo

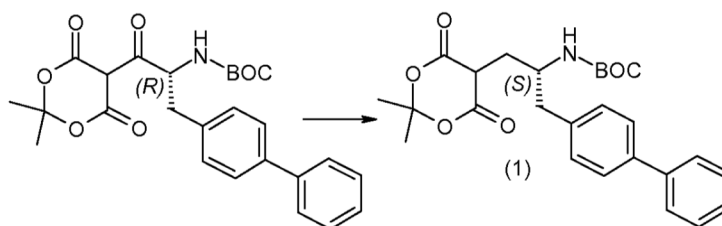


- 30 A una solución de ácido (R)-3-bifenil-4-il-2-t-butoxicarbonilamino-propiónico (50 g, 146 mmoles), ácido de Meldrum (23,3 g, 161 mmoles) y DMAP (27,8 g, 227 mmoles) en DCM anhidro (500 ml) se le añadió una solución de DCC (33,3 g, 161 mmoles) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 8 horas y después se enfrió por la noche, durante la cual precipitaron diminutos cristales de dicitclohexilurea. Tras la filtración, la mezcla se lavó con KHSO₄ al 5% (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), después se secó con MgSO₄, enfriando por la noche. La solución se evaporó para obtener el compuesto del epígrafe (68 g, sólido de color amarillo claro), el cual se usó sin purificarlo más. LC-MS: 490 [M+Na], 957 [2M+Na].

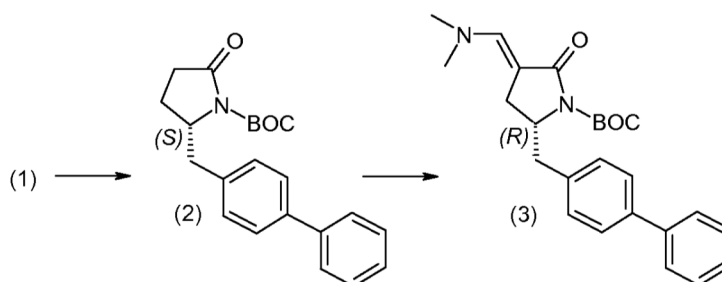
40 Preparación 21

(2R,4S)-5-Bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilpentanoato de etilo (compuesto 6) y (2S,4S)-5-Bifenil-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilpentanoato de etilo (compuesto 7)

45

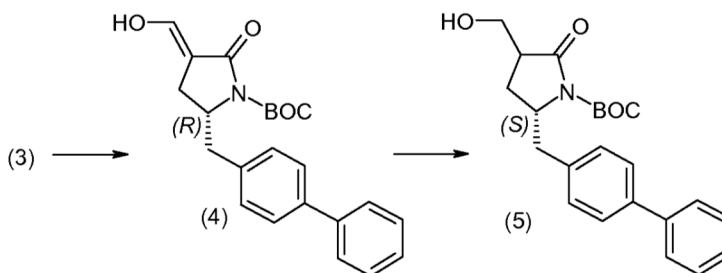


A una solución de [(*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-2-oxoetil]carbamato de *t*-butilo crudo (68 g, 147 mmoles) en DCM anhidro (1 l) se le añadió (96,7 g, 1,6 moles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 0,5 horas, luego se agregó NaBH_4 (13,9 g, 366 mmoles) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar 1 hora a -5°C se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto crudo, el cual se continuó purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para obtener el compuesto 1 (46 g, sólido de color amarillo claro). LC-MS: 476 [M+Na], 929 [2M+Na].



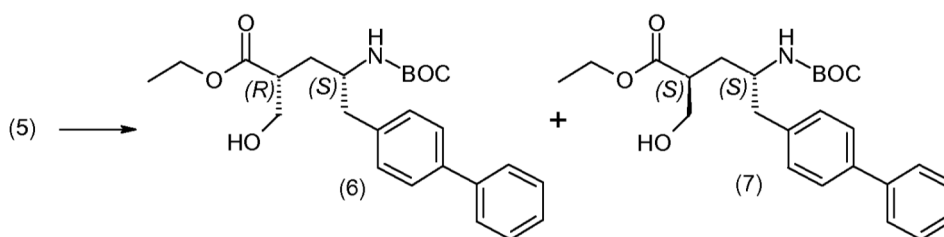
Una solución de compuesto 1 (46 g, 101 mmoles) en tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto 2 (27 g, sólido de color amarillo claro). LC-MS: 374 [M+Na], 725 [2M+Na]. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64-7,62 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,27-3,89 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,66 (s, 9H).

Una mezcla de compuesto 2 (27 g, 77 mmoles) y *t*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetandiamina (40,3 g, 231 mmoles) se calentó a 80°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a 80°C , la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el compuesto 3 crudo (29,7 g, aceite de color amarillo claro). LC-MS: 425 [M+H], 835 [2M+H].



A una solución de compuesto 3 crudo (29,7 g, 73 mmoles) en THF (200 ml) se le añadió HCl 1 M (81 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 7 con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto 4 crudo (29,4 g, aceite de color amarillo). LC-MS: 402 [M+Na], 781 [2M+Na].

A una solución de compuesto 4 (29,4 g, 77 mmoles) en THF anhidro (300 ml) se le añadió EtOH anhidro (30 ml) y AcOH (92,5 g, 1,5 moles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 0,5 horas, luego se añadió NaBH_3CN (19,4 g, 308 mmoles) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar una hora más a -5°C , la mezcla se ajustó a pH 7 con NaHCO_3 acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para obtener el compuesto 5 (11,2 g, sólido de color amarillo claro), LC-MS: 404 [M+Na], 785 [2M+Na].



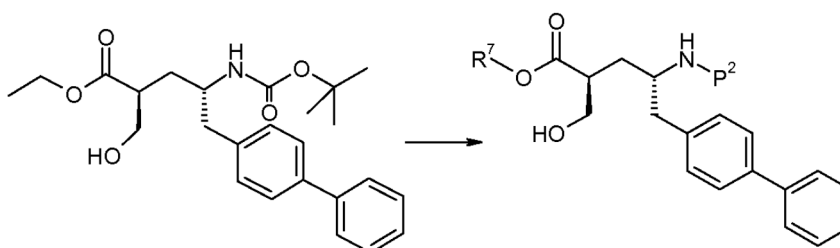
A una disolución del compuesto 5 (11,2 g, 29 mmoles) en EtOH anhidro (500 ml) se le añadió K_2CO_3 (8,0 g, 58 mmoles) a $0^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 1 hora a $0^\circ C$, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la filtración se concentró el filtrado y el residuo se diluyó con agua (150 ml), DCM (200 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía de columna (hexanos:EtOAc = 5:1) para obtener los compuestos 6 y 7 (8,3 g, sólido de color amarillo claro).

Compuesto 6: LC-MS: 450 [M+Na], 877 [2M+Na]. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,23 (m, 9H), 4,46-4,43 (d, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,25-2,22 (d, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26-1,24 (m, 3H).

Compuesto 7: LC-MS: 450 [M+Na], 877 [2M+Na]. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,55 (m, 4H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,83-2,81 (d, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 3H).

Preparación 22

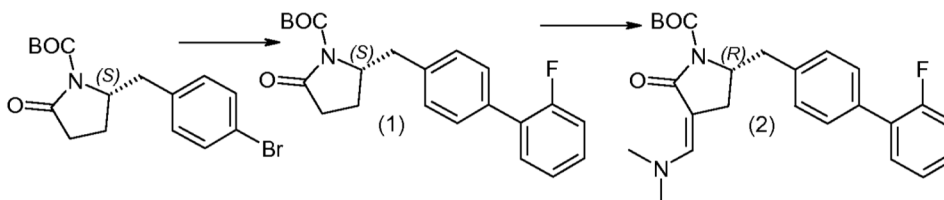
Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilpentanoico ($R^7 = H$; $P^2 = BOC$) y (2S,4S')-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetilpentanoato de etilo ($R^7 = -CH_2CH_3$; P^2 eliminado)



Se saponificó (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilpentanoato de etilo (210 mg) con LiOH para dar el ácido protegido con BOC ($R^7 = H$; $P^2 = BOC$) (120 mg). El (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilpentanoato de etilo (~ 180 mg) se desprotegió con HCl para obtener el aminoéster ($R^7 = -CH_2CH_3$; P^2 eliminado) en forma de sal de HCl (120 mg).

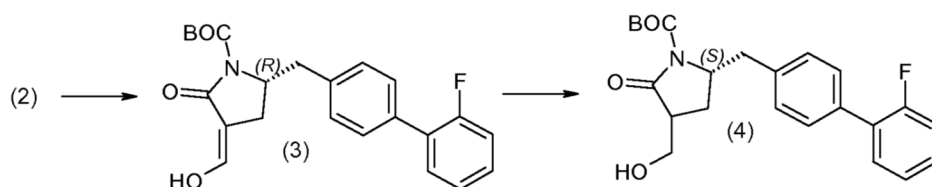
Preparación 23

(2S,4S)-4-Amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetilpentanoato de etilo



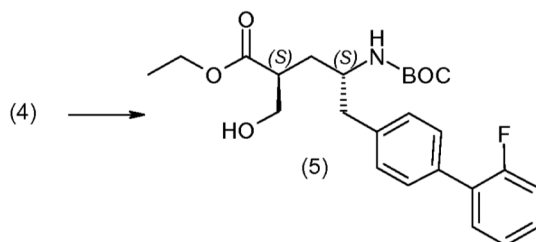
A una solución de (S)-2-(4-bromobencil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo (18,4 g, 52 mmoles) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió ácido 2-fluorofenilborónico (8,7 g, 63 mmoles) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (3,8 g, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos se agregó una solución de K_2CO_3 (14,4 g, 104 mmoles) en agua (50 ml). La mezcla se calentó a $80^\circ C$ y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Tras evaporar el disolvente se agregó agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 8:1) para dar el compuesto 1 en forma de un aceite de color rojo. LCMS: 392 [M+Na].

Se calentó a 80°C una mezcla de compuesto 1 (17,3 g, 46,7mmoles) y *t*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetandiamina (24,4 g, 140 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a 80°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto 2 crudo en forma de un aceite de color rojo (20,6 g). LC-MS: 425 [M+H], 849 (2M+H).

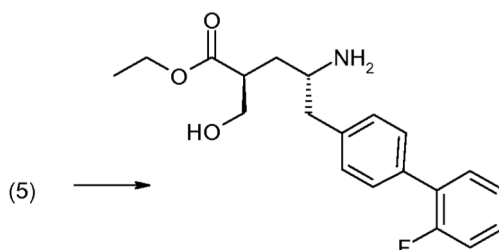


A una disolución del compuesto 2 crudo (20,6 g, 48,6 mmoles) en THF (300 ml) se le añadió HCl 1 M (58 ml, 58 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto 3 crudo (18,9 g) en forma de un aceite de color rojo. LC-MS: 420 (M+Na), 817 (2M+Na).

A una disolución del compuesto 3 crudo (18,9 g, 47,6 mmoles) en THF anhidro (400 ml) se le añadió EtOH anhidro (50 ml) y AcOH (57,2 g, 952 mmoles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó 30 minutos a -5°C y a continuación se agregó NaBH₃CN (15 g, 238 mmoles) en pequeñas porciones, a lo largo de 1 hora. Después de agitar 1 hora más a -5°C la mezcla se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 6:1) para obtener el compuesto 4 (7,1 g) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: 422 (M+Na), 821 (2M+Na).



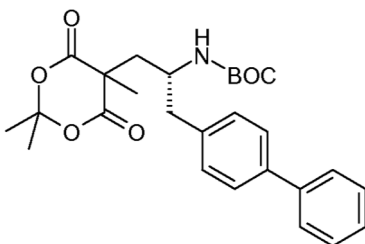
A una disolución del compuesto 4 (7,1 g, 17,7 mmoles) en EtOH anhidro (500 ml) se le añadió K₂CO₃ anhidro (9,8 g, 70,8 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 1 hora a 0°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la filtración se concentró el filtrado y el residuo se diluyó con agua (150 ml), DCM (200 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). Tras la separación la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se continuó purificando por cromatografía de columna (hexanos:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 5 (2 g) en forma de un sólido amarillo claro. También se obtuvieron 2,1 g del isómero (*R,S*) en forma de sólido amarillo claro.



El compuesto 5 (400 mg, 0,9 mmoles) se disolvió en MeCN (3 ml) y en HCl 4 M disuelto en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró para dar el compuesto del epígrafe en forma de sal de HCl (340 mg), la cual se formó como aceite y solidificó por la noche.

Preparación 24

[(R)-2-Bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxinan-5-ilmetil)etil]carbamato de *t*-butilo



5

A una disolución de [(R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-2-oxoetil]carbamato de *t*-butilo crudo (6,4 g, 14 mmoles) en MeCN anhidro (90 ml) se le añadió AcOH (8,6 ml) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos, luego se agregó borohidruro sódico (1,3 g, 34,5 mmoles) en pequeñas porciones a lo largo de 2 horas. Después de agitar 1 hora más a -5°C se añadió NaCl acuoso saturado y 1,7 M de NaCl en agua (30 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo resultante se continuó purificando mediante cromatografía (5:1 heptano:EtOAc) para obtener [(S)-2-bifenil-4-il-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)etil]carbamato de *t*-butilo (1,1 g, pureza 98,4%) en forma de un sólido amarillo claro.

15

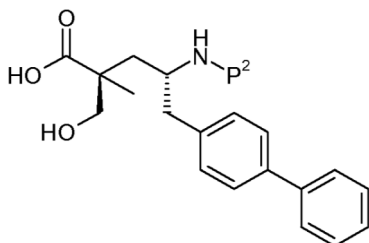
Se disolvió [(S)-2-bifenil-4-il-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)etil]carbamato de *t*-butilo (5,0 g, 11 mmoles) y K₂CO₃ (1,8 g, 13,2 mmoles) en DMF (33,9 ml) y se enfrió a 0°C, agitando en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (892 µl) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se agregó NaCl acuoso saturado (35 ml) y EtOAc (35 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se separaron las capas y se evaporó la capa orgánica. El residuo se trituró con EtOAc (20 ml). El sólido se separó por filtración y se secó al vacío. El filtrado se concentró y se trituró de nuevo con EtOAc (20 ml) para dar el compuesto del epígrafe (3,9 g).

20

Preparación 25

25

Ácido (2S,4R)-5-Bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (P² = BOC) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (P² eliminado)



30

Se purgó agua destilada (140 ml) con nitrógeno durante 30 minutos y luego se pasó por medio de una cánula a un recipiente que contenía yoduro de samario 0,1 M en THF (800 ml), procurando que no entrara aire en contacto con la solución. Manteniendo una atmósfera de nitrógeno se añadió a través de la cánula una solución desgasificada de [(R)-2-bifenil-4-il-1-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxinan-5-ilmetil)etil]carbamato de *t*-butilo (3,7 g, 8,0 mmoles) y THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó 15 minutos y después se expuso al aire. Se agregó NaCl acuoso saturado (12 ml), ácido cítrico al 10% (6 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se extrajeron ambas capas. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía (330 g, columna de oro, gradiente de 50% EtOAc con 0,5% de AcOH/éter) para dar el ácido protegido con BOC (P² = BOC) (1,4 g). El ácido protegido con BOC se disolvió en MeCN (10 ml) y a continuación se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml). Se evaporó el disolvente y el producto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x) para obtener el ácido. (P² eliminado) (1,0 g).

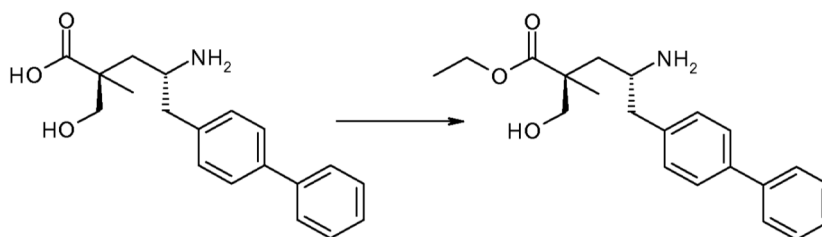
35

40

Preparación 26

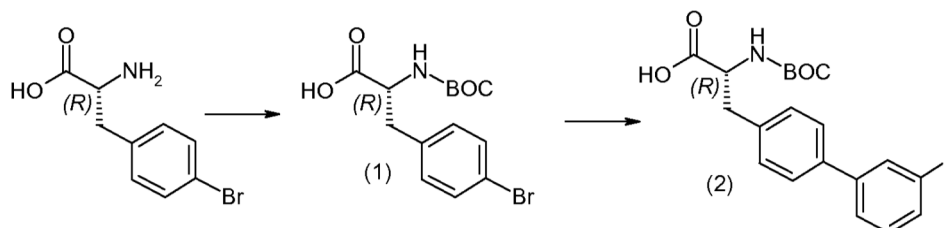
45

(2S,4R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metilpentanoato de etilo



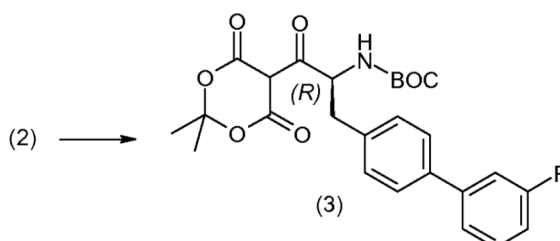
Se mezcló ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-metil-2-metilpentanoico (0,3 g, 957 μ moles) con EtOH (6 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (718 μ l), y se agitó por la noche. Se evaporaron los disolventes y el producto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x) para obtener el compuesto del epígrafe (295 mg), el cual se usó sin purificarlo más.

Preparación 27

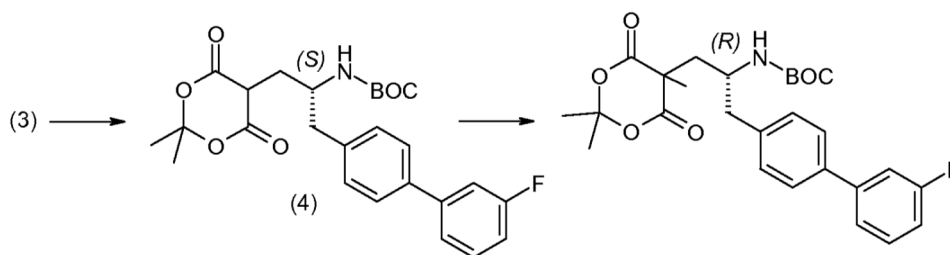
10 [(*R*)-1-(3'-Fluorobifenil-4-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]carbamato de *t*-butilo

A una solución de ácido (*R*)-2-amino-3-(4-bromofenil)propiónico (50 g, 0,2 moles) en MeCN (700 ml) se le añadió una solución de NaOH (16,4 g, 0,4 moles) en agua (700 ml) a -5°C. Después de agitar durante 10 minutos se agregó una solución de (BOC)₂O (44,7 g, 0,2 moles) en MeCN (100 ml). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por la noche. Tras la evaporación del MeCN, el residuo se diluyó con DCM (800 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl 1 M a -5°C. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto 1 (64,2 g, sólido blanco). LC-MS: 366 [M+Na], 709 [2M+Na].

A una disolución del compuesto 1 (64,2 g, 187 mmoles) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió ácido 3-fluorofenilborónico (31,3 g, 224 mmoles) y Pd(dppf)₂Cl₂ (13,7 g, 19 mmoles) a la temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos se agregó una solución de K₂CO₃ (51,7 g, 374 mmoles) en agua (250 ml). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó por la noche. Después de evaporar el disolvente se añadió agua (200 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se continuó purificando por cromatografía de columna (hexanos:EtOAc = 4:1) para dar el compuesto 2 (45 g, aceite de color amarillo claro). LC-MS: 382 [M+Na], 741 [2M+Na].



A una disolución del compuesto 2 (45 g, 125 mmoles), ácido de Meldrum (23,5 g, 163 mmoles) y DMAP (26,0 g, 213 mmoles) en DCM anhidro (500 ml) se le añadió una solución de DCC (33,3 g, 163 mmoles) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 8 horas, luego se enfrió por la noche, durante la cual precipitaron diminutos cristales de dicitclohexilurea. Tras la filtración, la mezcla se lavó con KHSO₄ al 5% (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), después se secó con MgSO₄ anhidro, enfriando por la noche. La solución se evaporó para obtener el compuesto 3 crudo (57,7 g, aceite de color amarillo claro). LC-MS: 508 [M+Na], 993 [2M+Na].

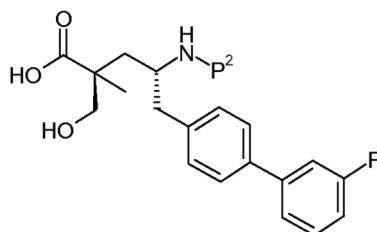


A una solución del compuesto 3 crudo (57,7 g, 119 mmoles) en DCM anhidro (1 l) se le añadió AcOH (78,4 g, 1,3 moles) a -5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 0,5 horas, después se agregó NaBH_4 (11,3 g, 0,3 moles) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar 1 hora más a -5°C se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se continuó purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 6:1) para dar el compuesto 4 (28 g, aceite de color amarillo claro). LC-MS: 494 (M+Na), 965 (2M+Na).

A una solución del compuesto 4 (28 g, 60 mmoles) en DMF anhidra (250 ml) se le añadió K_2CO_3 (9,9 g, 72 mmoles) y CH_3I (25,6 g, 180 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 1 hora a 0°C , la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (3 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, el cual se continuó purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del epígrafe (11,7 g, sólido amarillo claro). LC-MS: 508 [M+Na], 993 [2M+Na]. RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,52-7,49 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,21-6,18 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

Preparación 28

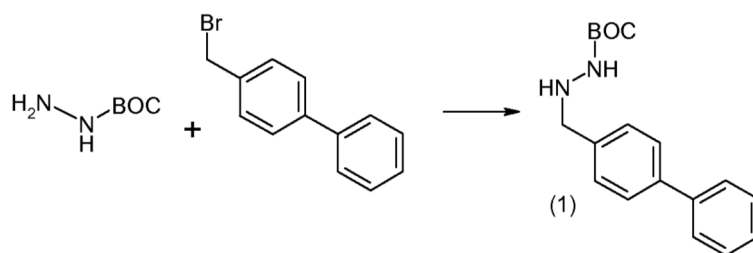
Ácido (2S,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico ($\text{P}^2 = \text{BOC}$) y ácido (2S,4R)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoico (P^2 eliminado)



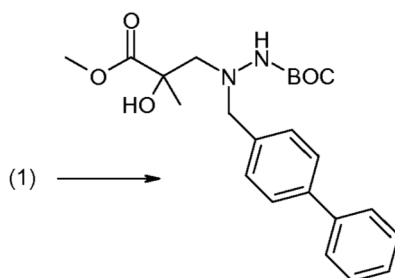
Se purgó agua destilada (181 ml) con nitrógeno durante 1 hora y después se pasó por medio de una cánula a un recipiente que contenía yoduro de samario 0,1 M en THF (800 ml). Manteniendo una atmósfera de nitrógeno se añadió a través de la cánula una solución análogamente desgasificada de [(R)-1-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbamato de *t*-butilo (4,9 g, 10,0 mmoles) y THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó 15 minutos y luego se expuso al aire. Se evaporó el disolvente y se agregó EtOAc (200 ml), NaCl acuoso saturado (50 ml) y ácido cítrico al 10% (20 ml). La mezcla se agitó 5 minutos y después se extrajeron ambas capas. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía (330 g, columna de oro, éter:EtOAc 1:1 con 0,5% de AcOH) para dar el ácido protegido con BOC ($\text{P}^2 = \text{BOC}$) (1,5 g). Una porción del ácido protegido con BOC se disolvió en HCl 4 M en dioxano (6 ml) y MeCN (10 ml). El disolvente se evaporó al vacío para obtener el ácido (P^2 eliminado).

Preparación 29

3-(N-Bifenil-4-ilmetil-N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-2-hidroxi-2-metilpropionato de metilo



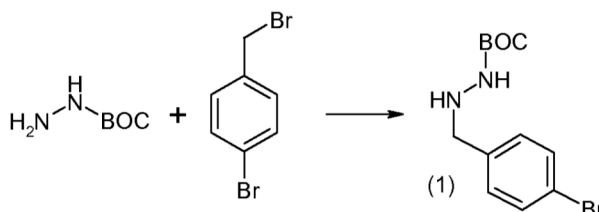
- 5 Se disolvió 4-(bromometil)bifenilo (2,00 g, 8,09 mmoles) y DIPEA (1,4 ml, 8,1 mmoles) en DMF (40,0 ml), después se añadió carbazato de *t*-butilo (2,1 g, 16,2 mmoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Una vez acabada la reacción, la mezcla se concentró parcialmente y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (0-60% de EtOAc/hexanos con 0,5% de DIPEA) para dar el compuesto 1 (1,3 g).



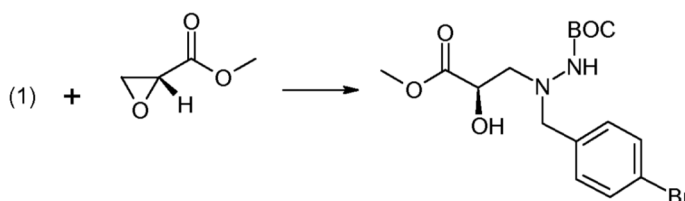
- 10 El compuesto 1 (460 mg, 1,5 mmoles) se disolvió en alcohol isopropílico (10,0 ml), luego se añadió 2-metilglicidato de metilo (180 ml, 1,7 mmoles) y la mezcla se calentó a 85°C por la noche. Una vez acabada la reacción, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Luego la capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (0,5 g), el cual se usó si purificarlo más.

15 Preparación 30

(R)-3-[N-(4-Bromobencil)-N'-*t*-butoxicarbonilhidrazino]-2-hidroxiopropionato de metilo

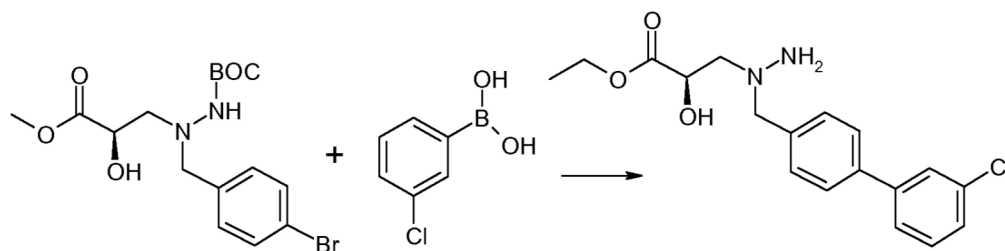


- 20 Se disolvió bromuro de 4-bromobencilo (5,0 g, 20 mmoles) y DIPEA (3,48 ml, 20,0 mmoles) en DMF (20 ml). Se añadió carbazato de *t*-butilo (7,9 g, 60,0 mmoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla se concentró parcialmente y después el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. A continuación la capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida para obtener el compuesto 1 (3,8 g).



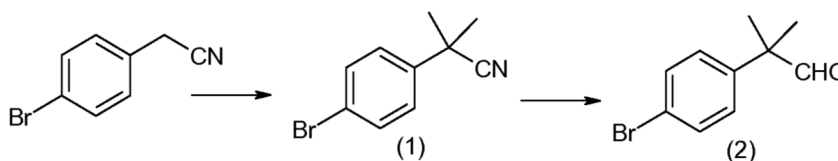
- 30 El compuesto 1 (1,9 g, 6,3 mmoles) se disolvió en alcohol isopropílico (26,4 ml). Se añadió (2*R*)-glicidato de metilo (1,1 ml, 12,6 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C hasta completar la reacción (~ 4 días). La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (2,5 g) en forma de un sólido blanco.

Preparación 31

(R)-3-[N-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de etilo

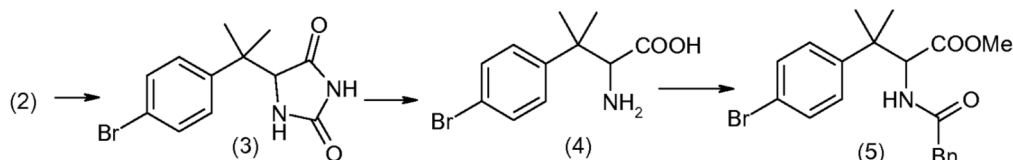
Se mezcló (*R*)-3-[N-(4-bromobencil)-N'-*t*-butoxicarbonilhidrazino]-2-hidroxiopropionato de metilo (600 mg, 1 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (419 mg, 2,7 mmoles) y K_2CO_3 (617 mg, 4,5 mmoles) con EtOH (5 ml) y agua (1 ml), y a continuación se añadió SilicaCat[®]Pd(0) (0,09 mmoles/g de carga, 1160 mg, 104 μ moles). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120°C hasta completar la reacción (~ 30 minutos). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN/AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 55 g; gradiente de 30-95% de MeCN en agua con 0,1% de TFA). Las fracciones limpias se recogieron, se concentraron y seguidamente se disolvieron en HCl 4 M disuelto en dioxano (6 ml) y EtOH (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se concentró para obtener el compuesto del epígrafe (250 mg), el cual se usó sin purificarlo más.

Preparación 32

(S)-2-(1-Bifenil-4-il-1-metiletil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 66,7 g, 1,7 moles) en pequeñas porciones a una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (130,0 g, 0,7 moles) y yodometano (103,9 ml, 1,7 moles) en THF (1,0 l) a 10°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10°C otras 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada (2,0 l) y se extrajo con EtOAc (1,5 l). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el compuesto 1 (175 g, con aceite mineral) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente sin purificarlo más. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H).

A una solución del compuesto 1 (175 g, con aceite mineral) en DCM (1,0 l) se le añadió gota a gota DIBAL (solución 1,0 M en DCM, 700 ml, 0,70 moles) a -78°C. La mezcla reactiva se agitó 1,5 horas a -78°C y después se extinguió cuidadosamente con HCl 3,0 N (1,0 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche y la capa se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el compuesto 2 (180 g) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó directamente sin purificarlo más. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H).

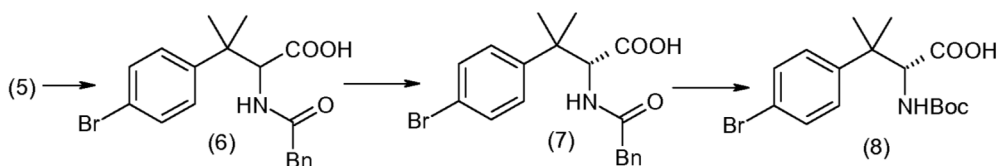


A una solución acuosa de NaCN (32,7 g en 1,0 l de H_2O , 0,7 moles) se le añadió $(NH_4)_2CO_3$ (380 g, 4,0 moles) y compuesto 2 (180 g). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró a 75°C, a presión reducida. Se agregó agua (350 ml) al residuo y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se suspendió en éter de petróleo (700 ml) y agua (250 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto 3 (150 g) en forma de un sólido blanco. RMN- H^1 ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 10,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Una suspensión del compuesto 3 (150 g, 0,51 moles) en NaOH 6,0 N (400 ml) y etano-1,2-diol (300 ml) se agitó a 120°C durante 38 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de HCl. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto 4 (250 g, con sal de NaCl) en forma de un

sólido blanco. RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

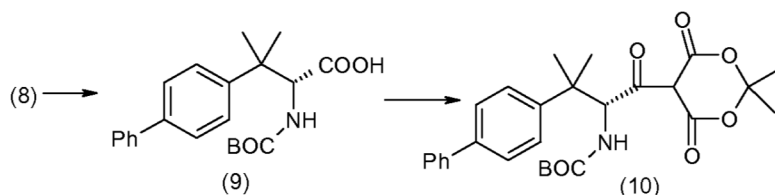
5 A una suspensión del compuesto 4 (250 g, con sal de NaCl) en MeOH (1,0 l) se le añadió cloruro de tionilo (72,0 ml, 1,0 mol) gota a gota a -5°C . La mezcla se calentó a reflujo por la noche y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (1,0 l) y NaHCO_3 acuoso saturado (1,5 l). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el correspondiente éster metílico (90,0 g). Se agregó gota a gota cloruro de 2-fenilacetilo (48,6 g, 0,32 moles) a una solución del éster (90,0 g) y Et_3N (56,5 ml, 0,41 moles) en DCM (1,0 l) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se lavó respectivamente con HCl 1,0 N (500 ml) y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el compuesto 5 (120 g). RMN- H^1 (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,68 (br s, 1H), 4,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).



15 A una disolución del compuesto 5 (120 g, 0,30 moles) en MeOH (500 ml) se le añadió NaOH 4,0 N (200 ml). La mezcla se agitó 4 horas a la temperatura ambiente y después se ajustó a pH 1 con HCl 3,0 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de EtOAc/hexanos para dar el compuesto 6 (82,0 g). RMN- H^1 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

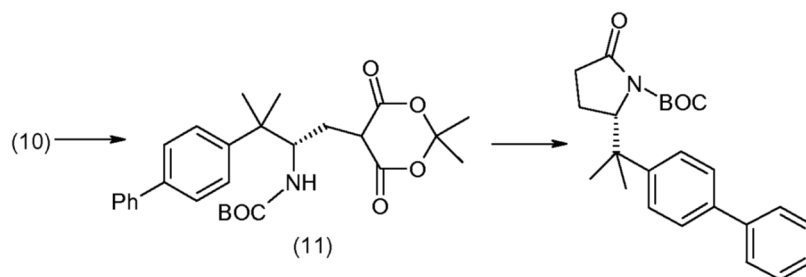
20 Una suspensión del compuesto 6 (82,0 g, 0,21 moles) en agua destilada (3,0 l) se ajustó a pH 8,5 con LiOH 3,0 N y se formó una solución transparente. Se añadió penicilinasa inmovilizada (20,0 g) y la mezcla resultante se agitó 60 horas a 37°C . Se filtró la mezcla, el filtrado se ajustó a pH 1 con HCl 3,0 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto 7 (59,0 g, 80% de ee, con contenido de ácido 2-fenilacético).

25 Una suspensión del compuesto 7 (59,0 g, con ácido 2-fenilacético) en HCl 6,0 N se calentó a reflujo por la noche. La mezcla se lavó con EtOAc (300 ml) y la fase acuosa se concentró a presión reducida para dar el correspondiente aminoácido en forma de su sal de hidrocloreuro. La sal se disolvió en agua (300 ml) y la disolución se ajustó a pH 11. Se añadió una solución $(\text{BOC})_2\text{O}$ (33,0 g, 0,2 moles) en acetona (200 ml) y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con hexanos (200 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH 2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener el compuesto 8 (37,0 g) en forma de un sólido blanco. RMN- H^1 (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,48 (br s, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).



30 Una mezcla de compuesto 8 (37,0 g, 0,1 moles) en dioxano (200 ml) y K_2CO_3 1,0 N (200 ml) se desgasificó durante 30 minutos con nitrógeno y luego se añadió ácido fenilborónico 13,4 g, 0,1 moles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,6 g, 1,4 mmoles). La mezcla se calentó 8 horas a 75°C y después se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con EtOAc/hexanos (150 ml, 1:1), la fase acuosa se ajustó a pH 2 y se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto 9 (31,0 g, 84% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

35 Una solución del compuesto 9 (31,0 g, 84 mmoles), ácido de Meldrum (13,3 g, 92 mmoles) y DMAP (15,4 g, 0,13 moles) en DCM (400 ml) se enfrió a -5°C y se le añadió una solución de DCC (19,0 g, 92 mmoles) en DCM (200 ml) a lo largo de 1 hora. La mezcla se agitó a 5°C durante la noche. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se lavó con HCl 1,0 N (2 x 700 ml) y NaCl acuoso saturado, respectivamente. Después de secar sobre MgSO_4 anhidro la capa orgánica que contenía el compuesto 10, éste se usó directamente, sin concentrarlo, en la siguiente etapa.

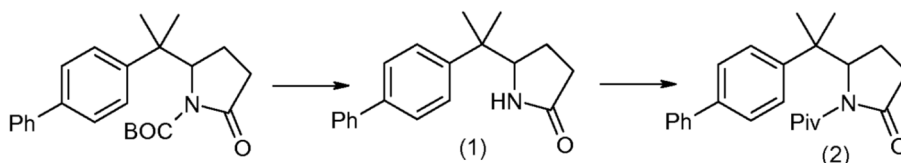


Una solución del compuesto 10 en DCM (600 ml) se enfrió a -5°C y se le añadió (45,0 ml). Luego se agregó NaBH_4 (7,0 g, 0,2 moles) en pequeñas porciones a lo largo de 30 minutos y la mezcla se agitó 3 horas a -5°C . Se añadió agua (50,0 ml) gota a gota y luego NaCl acuoso saturado (450 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 300 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto 11 (32,0 g, 75% de ee) en forma de un sólido blanquecino. Después de la recristalización a partir de EtOH se obtuvo el compuesto 11 quiralmente puro (13,0 g). RMN-H^1 (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,61 (m, 10H), 4,46 (br s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).

Se calentó a reflujo durante 3 horas una solución del compuesto 11 (13,0 g, 27,0 mmoles) en tolueno (100,0 ml). Tras la evaporación del disolvente el residuo se recristalizó a partir de hexanos/EtOAc (3:1) para dar el compuesto del epígrafe (8,0 g) en forma de un sólido blanco.

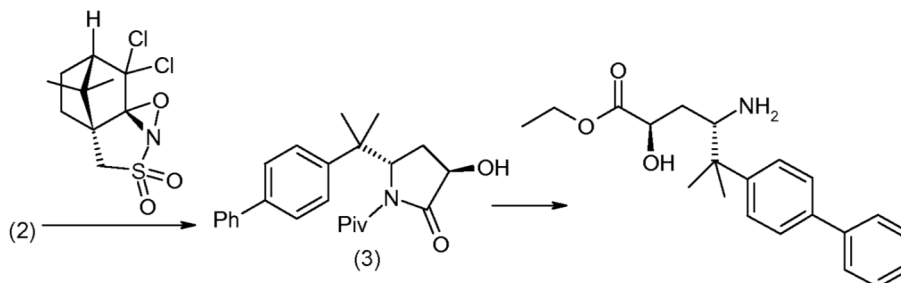
15 Preparación 33

(2R,4S)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metilhexanoato de etilo



Se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de (*S*)-2-(1-bifenil-4-il-1-metiletil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo (14,0 g, 36,9 mmoles, racémica) en una solución de HCl 3,0 N en EtOAc (150 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 1 (10,0 g) en forma de un sólido blanco.

A una disolución del compuesto 1 (10,0 g, 35,8 mmoles) en THF (80,0 ml) se le añadió gota a gota BuLi (2,5 M en hexanos, 15,0 ml) a -78°C . Después de agitar la mezcla durante 30 minutos se agregó cloruro de pivaloilo gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y luego se extinguió la reacción con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida de gel de sílice para dar el compuesto 2 (9,0 g) en forma de un sólido blanco.



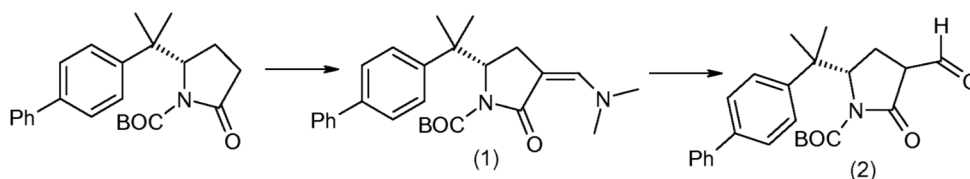
A una disolución del compuesto 2 (9,0 g, 24,7 mmoles) en THF (50,0 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (2,0 M en THF, 18,5 ml, 37,0 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó 20 minutos y se agregó gota a gota una disolución de un derivado de oxaziridina (10,8 g, 37,0 mmoles) en THF (30,0 ml). La mezcla se agitó a -78°C y durante 30 minutos y después se extinguió la reacción con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1,0 l) y el extracto se lavó con HCl 1,0 N y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida de gel de sílice (DCM:hexanos = 1:1 hasta DCM) para dar el compuesto 3 (4,3 g, racémico). Este racemato se sometió a cromatografía de columna quiral AD para obtener

el compuesto 3 quiralmente puro (1,4 g). RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,63 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 4,83 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), LC-MS (ESI): m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una solución del compuesto 3 (1,7 g, 160 μmoles) en EtOH (15,0 ml) y HCl 12,0 N (15,0 ml) se calentó a 90 ~ 95°C durante 20 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se trató con solución de HCl 3,0 N en EtOH (25,0 ml) 3 horas más a reflujo. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (0,6 g) en forma de una sal sólida espumosa de HCl. RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,88 (br s, 3H), 7,68 (m, 4H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 6,11 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,61 (br s, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (t, 3H), LC-MS (ESI): m/z 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

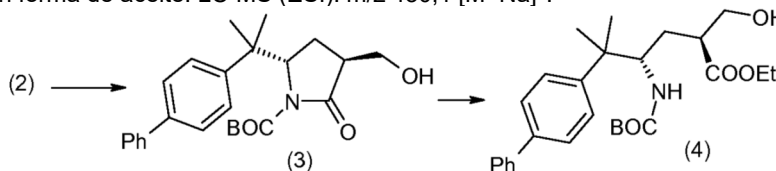
10 Preparación 34

(2S,4S)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-5-metilhexanoato de etilo



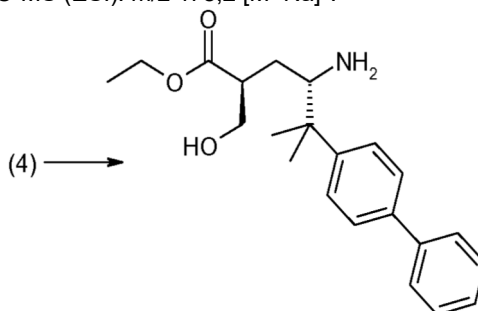
15 Una mezcla de (S)-2-(1-bifenil-4-il-1-metiletil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo (8,0 g, 21,2 μmoles) y *t*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetandiamina (10,0 g, 63,6 μmoles) se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto 1 (9,2 g, cuantitativo) en forma de aceite. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,53 (m, 9H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

20 A una solución del compuesto 1 (9,2 g, 21,2 μmoles) en THF (80,0 ml) se le añadió HCl 1,0 N a 0°C. La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para obtener el compuesto 2 (8,6 g, cuantitativo) en forma de aceite. LC-MS (ESI): m/z 430,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



30 A una solución del compuesto 2 (8,6 g, 21,2 μmoles) en THF (150 ml) y EtOH (15,0 ml) se le añadió AcOH (24,3 ml, 0,4 moles) a -5°C. Después de agitar la mezcla a -5°C durante 30 minutos se añadió NaBH_3CN (5,3 g, 84,8 μmoles) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. La mezcla se agitó a -5°C durante 1 hora y se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para obtener el compuesto 3 (8,67 g, cuantitativo) en forma de un sólido espumoso.

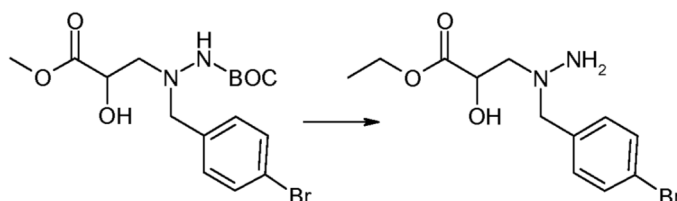
40 A una disolución del compuesto 3 (3,5 g, 8,6 μmoles) en EtOH (30,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,4 g, 17,1 μmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por la noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se trató con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos reunidos se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 6:1) para dar el compuesto 4 (2,2 g) en forma de un sólido espumoso. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,53 (m, 9H), 4,35 (br s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (br s, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,61 (br s, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), LC-MS (ESI): m/z 478,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



45

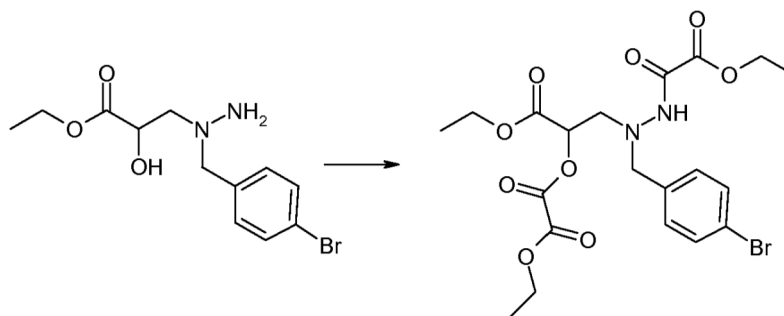
Una mezcla del compuesto 4 (2,2 g, 4,8 mmoles) en una solución de HCl 2,0 N en EtOH (30,0 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La eliminación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del epígrafe (1,6 g) en forma de una sal sólida espumosa de HCl. RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,08 (br s, 3H), 7,55 (m, 9H), 4,95 (br s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,09 (t, 3H), LC-MS (ESI): m/z 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 35

3-[N-(4-Bromobencil)hidrazinol]-2-hidroxiopropionato de etilo

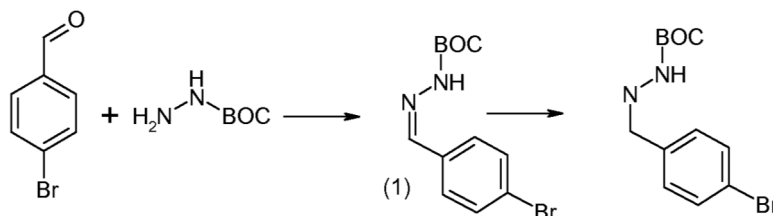
Se agitó por la noche una solución de (*R*)-3-[N-(4-bromobencil)-*N*'-*t*-butoxicarbonilhidrazino]-2-hidroxiopropionato de metilo (25 g, 62 mmoles) en EtOH/HCl (310 ml, 1,0 M, 0,3 moles). Se concentró la mezcla y el residuo se lavó con EtOAc (120 ml) y se filtró para obtener el compuesto del epígrafe en forma de una sal de HCl sólida de color blanco (15 g).

Preparación 36

Oxalato de (*R*)-2-[N-(4-bromobencil)-*N*'-etoxioxalilhidrazino]-1-etoxicarboniletil etilo

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (70 μl , 630 μmoles) a una disolución de 3-[N-(4-bromobencil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de etilo (200 mg, 630 μmoles) y Et_3N (220 μl , 1,6 mmoles) en DCM (4,0 ml, 62,2 mmoles) a 0°C . La mezcla resultante se agitó 15 minutos a 0°C y 15 minutos a la temperatura ambiente. Se agregó agua (3 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las capas de DCM se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar el compuesto del epígrafe (275 mg).

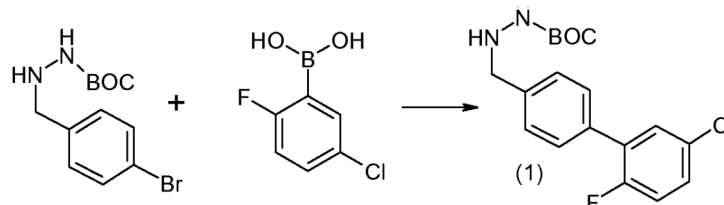
Preparación 37

N'-(4-Bromobencil)hidrazinocarboxilato de *t*-butilo

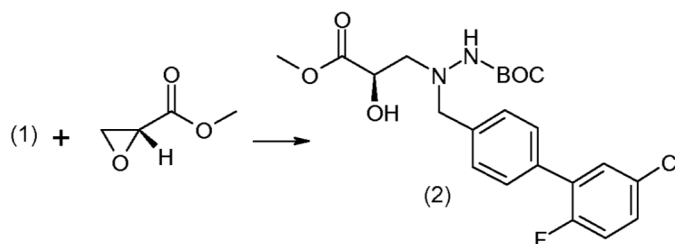
A una solución agitada de carbazato de *t*-butilo (50 g, 0,4 moles) en THF seco (400 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-bromobenzaldehído (70 g, 0,4 moles) en THF seco (200 ml). La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar el compuesto 1 en forma de un sólido de color amarillo (113,8 g), LC-MS: 243 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

A una solución del compuesto 1 (113,8 g, 0,4 moles) en THF seco (1 l) se le añadió NaCNBH_3 (36 g, 0,6 moles) en porciones a 0°C . Se agregó AcOH (180 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche. Se añadió agua (2 l) y EtOAc (1,5 l) y la fase acuosa se ajustó a pH 7 con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado y agua (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trató con MeOH (2 l) y NaOH 1 N (1,5 l) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente MeOH , el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (112 g). LC-MS: 245 $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

Preparación 38

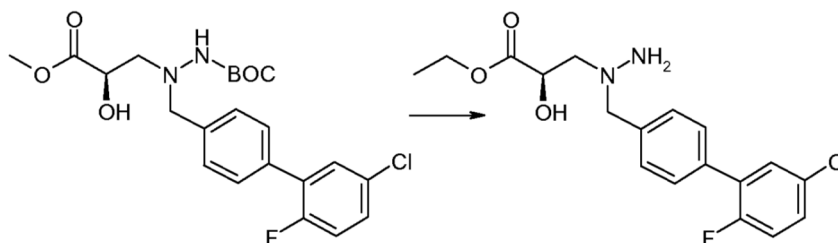
(R)-3-[N'-t-Butoxicarbonil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de metilo

A una solución de N'-(4-bromobencil)hidrazinocarboxilato de *t*-butilo (60 g, 0,2 moles) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (38 g, 0,2 moles) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y después se agregó K_2CO_3 (55,2 g, 0,4 moles) en agua (240 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1~5:1) para obtener el compuesto 1 en forma de un sólido de color rosado (56 g), LC-MS: 701 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.



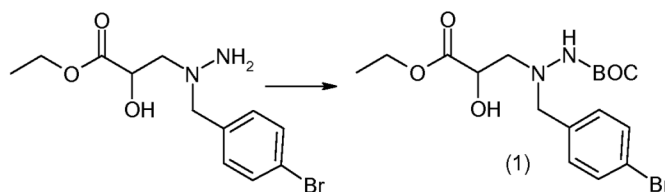
A una disolución del compuesto 1 (20 g, 57 mmoles) en alcohol isopropílico (250 ml) se le añadió (2*R*)-glicidato de metilo (8,7 g, 86 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 85°C durante 3 días, luego se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanquecino (18,5 g). LC-MS: 397 $[\text{M}t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

Preparación 39

(R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de etilo

Una solución de (R)-3-[N'-*t*-butoxicarbonil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de metilo (20 g, 16 mmoles) 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 (2 x 40 ml) y el precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del epígrafe en forma de una sal de HCl de color blanquecino (8,8 g). LC-MS: 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

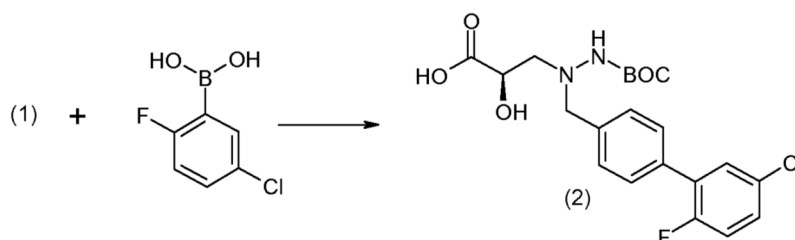
Preparación 40

(R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de 2-oxo-2-feniletilo

5

10

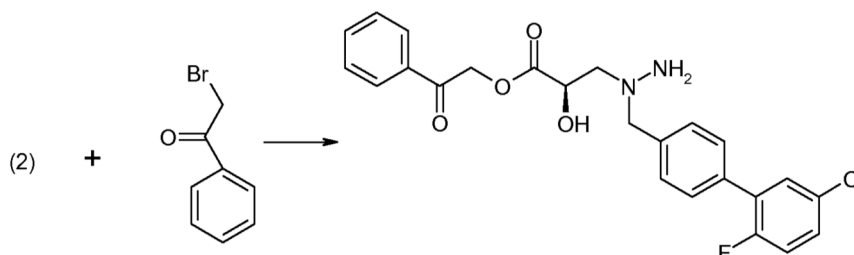
Se mezcló 3-[N-(4-bromobencil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de etilo (3,1 g, 9,6 mmoles) con carbonato de di-*t*-butilo (4,2 g, 19,2 mmoles) y DCM (92,4 ml, 1,4 moles). Se añadió DIPEA (5,0 ml, 28,8 mmoles) y la mezcla obtenida se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna rápida (10-95% de EtOAc en hexanos). Se recogieron las fracciones limpias y se concentraron para obtener el compuesto 1 en forma de polvo blanco (4,0 g).



15

20

El compuesto 1 (3,5 g, 8,4 mmoles) se mezcló con ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (1,8 g, 10,1 mmoles) y K_2CO_3 (3,5 g, 25,2 mmoles) en EtOH (29,4 ml, 503 mmoles) y agua (7,6 ml, 419 mmoles). La mezcla resultante se puso en atmósfera de nitrógeno y a continuación se añadió SilicaCat DPP-Pd (0,28 mmoles/g de carga; 3,0 g, 839 μ moles). La mezcla se calentó por microondas a 120°C durante 15 minutos. Luego la mezcla se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (10-90% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 2 (2,0 g).



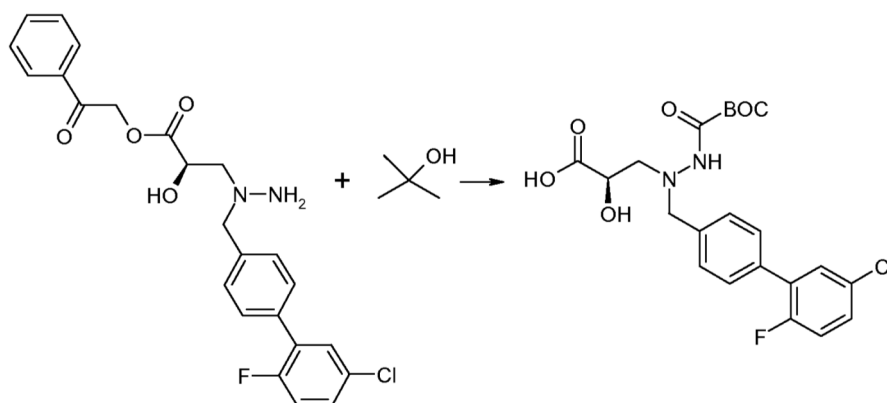
25

30

El compuesto 2 (500 mg, 1 mmoles) se mezcló con K_2CO_3 (315 mg, 2,3 mmoles) en DMF (5,3 ml, 68,4 mmoles). Luego se añadió 2-bromoacetofenona (249 mg, 1,3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se purificó la mezcla por cromatografía en columna rápida (50-100% de EtOAc en hexanos). Luego este material purificado (605 mg) se disolvió en MeCN (3,6 ml, 68,4 mmoles). Después se añadió una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxane (1,4 ml, 5,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora para dar el compuesto del epígrafe (245 mg).

Preparación 41

Ácido (R)-3-[N'-*t*-butoioxalil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropiónico

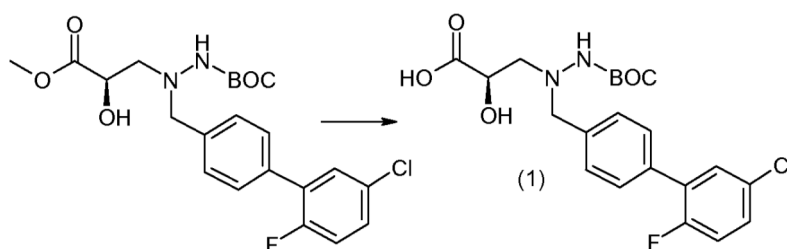


Se preparó cloruro de *t*-butil oxalilo añadiendo cloruro de oxalilo (102 μ l, 1,2 mmoles) a una disolución de alcohol *t*-butílico (35 μ l, 361 μ moles) en éter (632 μ l, 6,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido incoloro transparente.

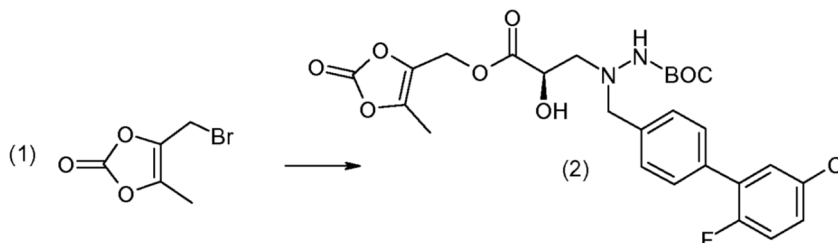
Se disolvió (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de 2-oxo-2-feniletilo (55,0 mg, 120 μ moles) en DCM (463 μ l, 7,2 mmoles). Se añadió el cloruro de *t*-butil oxalilo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en AcOH (411 μ l, 7,2 mmoles). Se agregó a la mezcla cinc (394 mg, 6,0 mmoles) y después se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se filtró y se purificó (columna de fase inversa Interchim) para dar el compuesto del epígrafe (25,0 mg).

Preparación 42

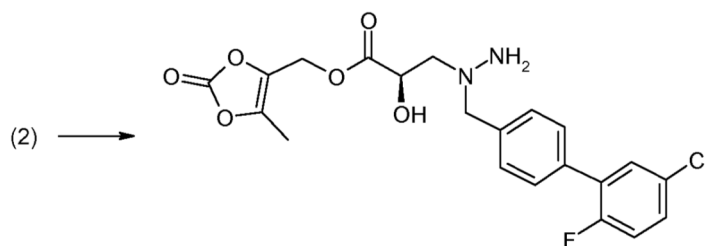
(*R*)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo



Se añadió hidrato de LiOH (3 g, 73 mmoles) en agua (60 ml) a (*R*)-3-[N'-*t*-butoxicarbonil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de metilo (16,5 g, 36,5 mmoles) en MeOH (300 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente 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 (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto 1 en forma de un sólido blanco (18 g). LC-MS: 383 [M-*t*Bu+H].



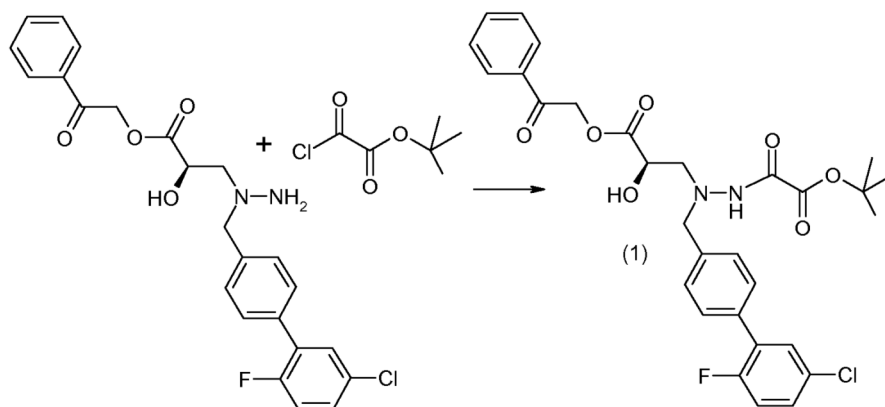
A una disolución de compuesto 1 (1,5 g, 3,42 mmoles), K₂CO₃ (0,95g, 6,84 mmoles) y yoduro potásico (20 mg) en DMF (40 ml) se le añadió 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,8 g, 4,1 mmoles) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó NaCl acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos/EtOAc=1:1) para dar el compuesto 2 en forma de un sólido de color amarillo (930 mg). LC-MS: 495 [M-*t*Bu+H]⁺.



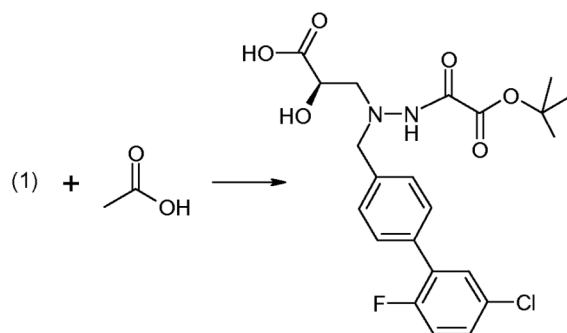
El compuesto 2 (400 mg, 0,73 mmoles) se disolvió en MeCN (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió gota a gota N-trimetilsililimidazol (290 mg, 1,46 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se agregó MeOH (50 ml) para extinguir la reacción. La mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se recogió el producto para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo (200 mg), LC-MS: 451 [M+H]⁺.

Preparación 43

Ácido (*R*)-3-[N'-*t*-butoxioxalil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxiopropiónico



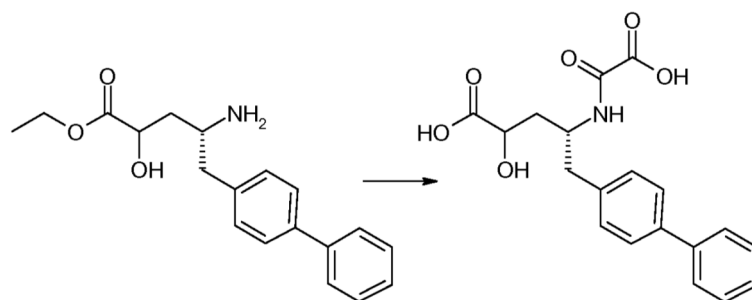
A una mezcla de (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de 2-oxo-2-feniletilo (2,0 g, 4,4 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de *t*-butilo (1,5 g, 8,8 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó gota a gota DIPEA (1,15 g, 8,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (PE:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto 1 en forma de líquido amarillo (2,0 g). LC-MS: 585 [M+H]⁺.



Una mezcla de compuesto 1 (2,0 g, 3,4 mmoles) y Zn (15,5 g, 240 mmoles) en AcOH (15 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se filtró. Se añadió agua (30 ml) al filtrado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10:1) para dar el compuesto del epígrafe en forma de líquido amarillo (1,4 g). LC-MS: 467 [M+H]⁺.

EJEMPLO 1

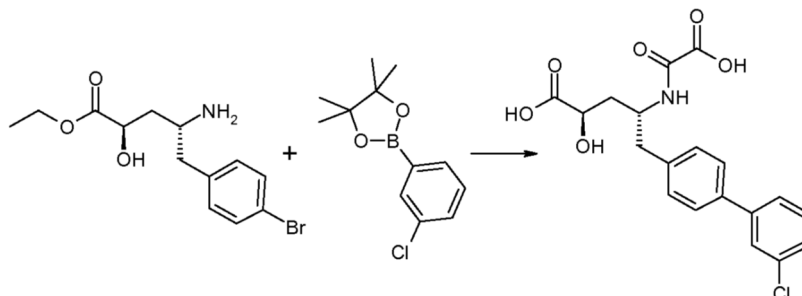
Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-(oxalilamino) pentanoico



Se mezcló (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoato de etilo (sal de HCl, 47 mg, 0,2 mmoles) y cloruro de etil oxalilo (18,4 μ l, 1,1 eq.) con DIPEA (52,2 μ l, 0,3 mmoles) en DMF (0,3 ml)/DCM (0,3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOH (750 μ l) y NaOH acuoso 1 M (750 μ l) y se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (28,2 mg, pureza 100%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{49}H_{19}NO_6$ 358,12; encontrado 358,0.

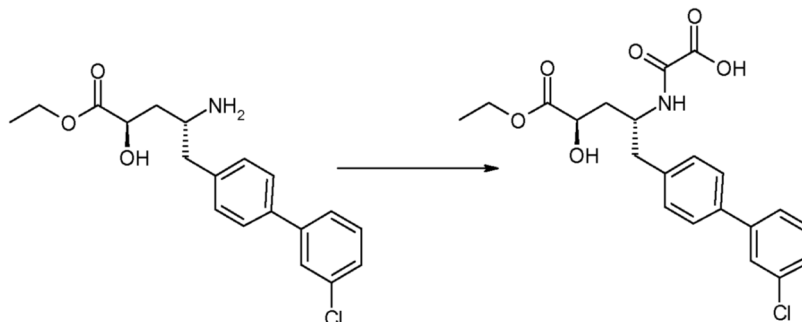
10 EJEMPLO 2

A. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoico



Se añadió una solución de cloruro de etil oxalilo (70,7 μ l, 0,6 mmoles) en DIPEA (165 μ l, 0,9 mmoles) a una solución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoato de etilo (100 mg, 0,3 mmoles) y DCM (0,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos; a continuación se evaporó el disolvente a presión reducida. Se agregó 3-clorofenilboronato de pinacol (112 mg, 468 μ moles), K_2CO_3 (97 mg, 702 μ moles), EtOH (2 ml) y agua (0,6 ml), y después SilicaCat[®]Pd(0) (0,09 mmoles/g de carga, 260 mg, 23,4 μ moles). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 minutos. Se concentró la mezcla reactiva y se añadió NaOH acuoso 10 M (316 μ l) y THF (4,0 ml) con 1 gota de MeOH. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (9 mg, pureza 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{18}ClNO_6$ 392,08; encontrado 392,4.

B. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo

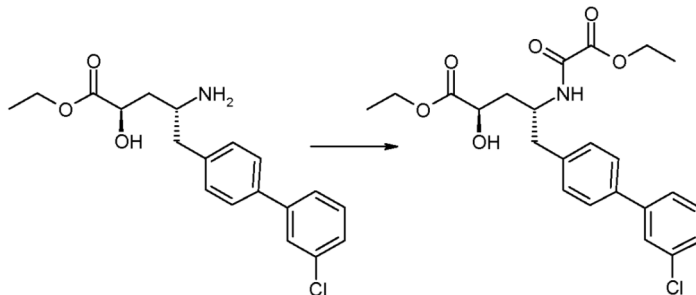


Se añadió cloruro de oxalilo (54,5 μ l, 0,6 mmoles) a una solución de alcohol *t*-butílico (56,0 μ l) en éter (1,0 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se agregó una solución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (67,9 mg, 0,2 mmoles) y DIPEA (102 μ l, 0,6 mmoles) en DCM (1,0 ml) al residuo líquido incoloro y transparente resultante. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. Se agregó una mezcla 1:1 de TFA/DCM (1,6 ml) al líquido crudo, la mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó por HPLC

preparativa de fase inversa (40-90% de MeCN/H₂O) para dar el compuesto del epígrafe (25,0 mg, pureza 95%) en forma de un sólido blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂ClNO₆ 420,11; encontrado 420,1.

C. (2R,4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-4-(etoxioxalilamino)-2-hidroxipentanoato de etilo

5

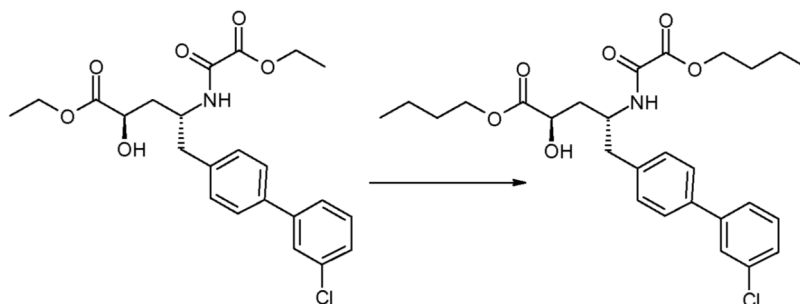


Se añadió una solución de cloruro de etil oxalilo (24,6 μ l, 0,2 mmoles) en DCM (0,4 ml) a una solución de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (69,6 mg, 0,2 mmoles) y Et₃N (69,7 μ l, 0,5 mmoles) en DCM (1,0 ml) a lo largo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó agua (2 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Se juntaron las capas de DCM, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (columna de 4g, 16 ml/min, usando 35% de EtOAc/hexanos (2 min), 35-50% (1 min), 50% (4 min), 50-70% (1 min) y 70% de EtOAc/hexanos (3 min)) para obtener el compuesto del epígrafe (63,9 mg, pureza 90%) en forma de un líquido incoloro transparente que en reposo solidificó formando un sólido blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆ClNO₆ 448,14; encontrado 448,2.

10

15

D. (2R,4R)-4-(Butoxioxalilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de butilo



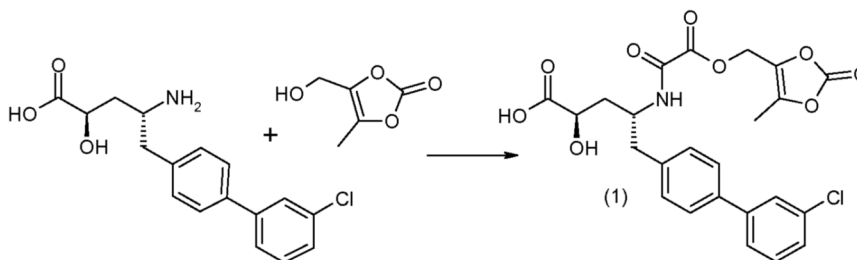
20

Se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (849 mg, 4 mmoles) a una solución de (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(etoxioxalilamino)-2-hidroxipentanoato de etilo (20,0 mg, 45 μ moles) en 1-butanol (0,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a 80°C durante 14 horas, a 90°C durante 4 horas, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Se juntaron las capas de DCM, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un líquido incoloro transparente. El líquido crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (columna de 4g, 40% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del epígrafe (18,1 mg, pureza 99%) como líquido incoloro transparente. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₄ClNO₆ 504,21; encontrado 504,2.

25

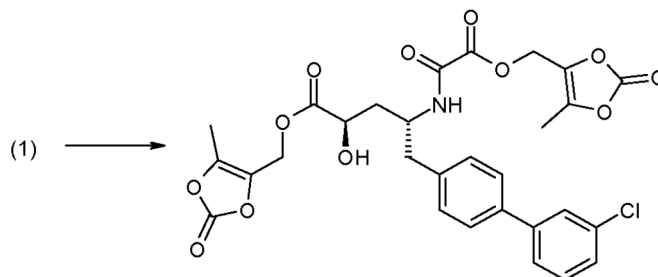
30

E. (2R,4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxioxalil)amino]pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo



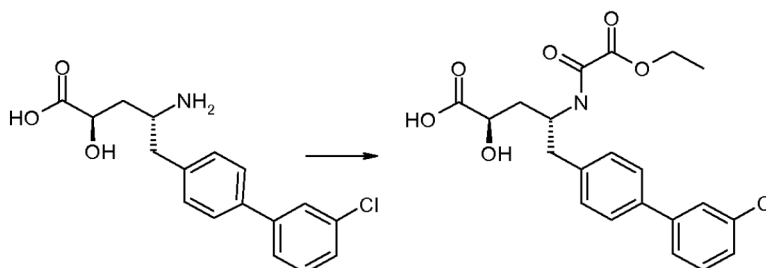
35

5 A una solución de 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (29,1 mg, 224 μ moles) en éter (1,5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (22,4 μ L, 264 μ moles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El éter se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DMF (1,5 ml). La solución resultante se agregó a una disolución de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (65,0 mg, 203 μ moles) y NaHCO₃ (51,2 mg) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró al vacío. Después el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (30%-90% de MeCN/H₂O) para obtener el compuesto 1 (19,1 mg) en forma de un sólido blanco.



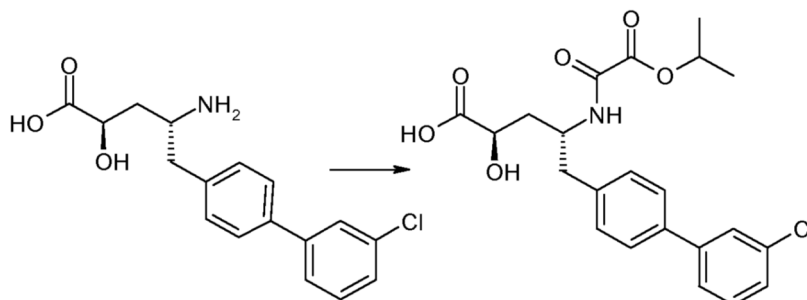
15 Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (7,7 mg, 56,8 μ moles) e hidrócloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (10,9 mg, 56,8 μ moles) a una solución del compuesto 1 (19,1 mg, 37,9 μ moles) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se agitó 10 minutos a la temperatura ambiente. Se agregó 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (14,8 mg, 114 μ moles) y 4-metilmorfolina (7,7 mg, 75,8 μ moles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 1,5 ml). Se juntaron las capas de DCM, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (5,1 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₆ClNO₁₂ 616,11; encontrado 616,1.

20 F. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-(etoxioxalilamino)-2-hidroxi-pentanoico



25 Se añadió cloruro de etil oxalilo (46,1 μ l, 0,4 mmoles) a una solución de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (120 mg, 0,4 mmoles) y Et₃N (157 μ l, 1,1 mmoles) en DMF (2,0 ml, 25,8 mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó cloruro de etil oxalilo adicional (30 μ l) y la mezcla se agitó 10 minutos más. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Se juntaron los extractos, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó por cromatografía (columna C-18 de 20 g; 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (28,5 mg) en forma de sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂ClNO₆ 420,11; encontrado 420,2.

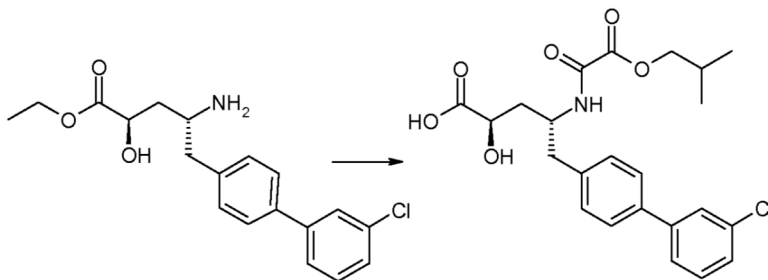
35 G. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(isopropoxioxalilamino)pentanoico



Se añadió cloro-oxo-acetato de isopropilo (62,1 mg, 413 μ moles; ~ 53 μ l) gota a gota a una solución de ácido

(2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (100 mg, 313 μ moles) y Et₃N (157 μ l, 1,1 μ moles) en DMF (2,0 ml, 25,8 μ moles) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Se agregó más cloruro de etil oxalilo (50 μ l) y la mezcla se agitó otros 10 minutos. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 3 ml), los extractos se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un líquido amarillo. El líquido crudo se purificó (cromatografía HPLC preparativa en columna C-18, columna pequeña, empleando 40-95% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar el compuesto del epígrafe (53,0 mg) en forma de sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₄ClNO₆ 434,13; encontrado 434,1.

10 H. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(isobutoxi)oxalilamino)pentanoico

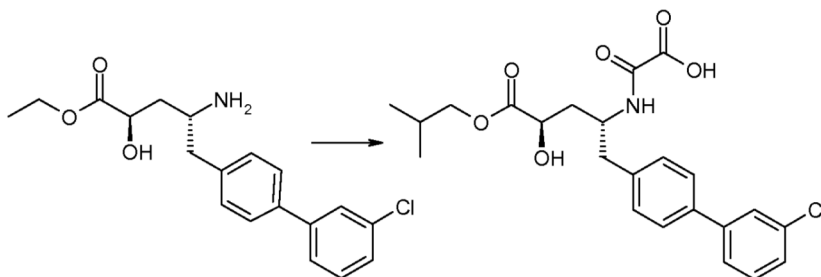


15 Se añadió 1,0 M de HCL (2,5 ml, 2,5 μ moles) a (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de etilo (100 mg, 287 μ moles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se concentró para obtener el ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico.

20 Se añadió gota a gota cloro-oxo-acetato de isobutilo (99,4 mg, 604 μ moles) a una disolución de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico y Et₃N (160 μ l, 1,2 μ moles) en DMF (2,0 ml, 25,8 μ moles) a 0°C y se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y los extractos de DCM se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo sólido blanco. El sólido crudo se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 (columna pequeña; 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (40,0 mg) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆ClNO₆ 448,14; encontrado 448,1.

25 MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆ClNO₆ 448,14; encontrado 448,1.

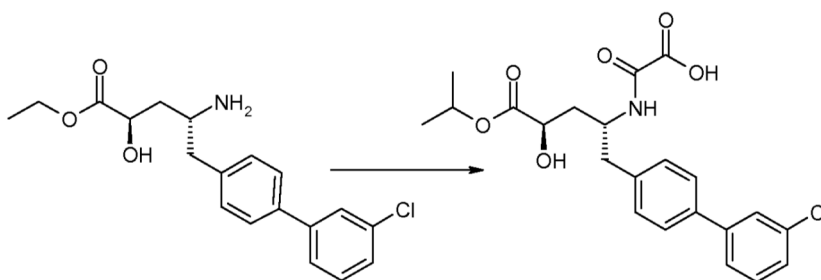
I. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isobutilo



30 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (216 μ l, 862 μ moles) a una suspensión de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de etilo (75,0 mg, 216 μ moles) en isobutil alcohol (0,5 ml, 5,4 μ moles) y la mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 2 horas. Después la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en DCM y DIPEA (113 μ l, 647 μ moles), luego se agregó a la mezcla y después se añadieron gota a gota ~ 0,22 ml de una solución de cloruro de *t*-butil oxalilo 1 M en DCM (0,2 μ moles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo. Se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,3 ml, 7,7 μ moles) al líquido amarillo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía HPLC a escala preparativa en columna C-18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (70,5 mg, pureza 99%) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆ClNO₆ 448,14; encontrado 448,1.

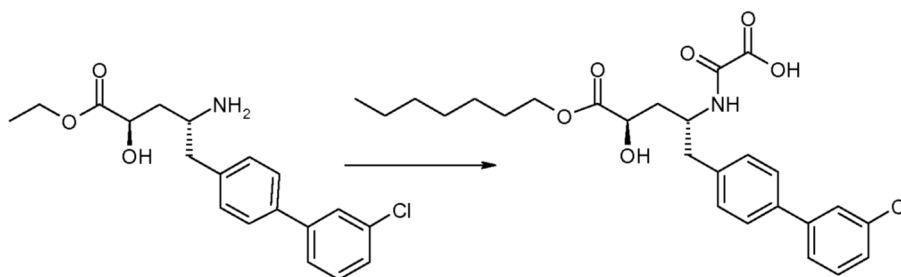
40 MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₆ClNO₆ 448,14; encontrado 448,1.

J. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isopropilo



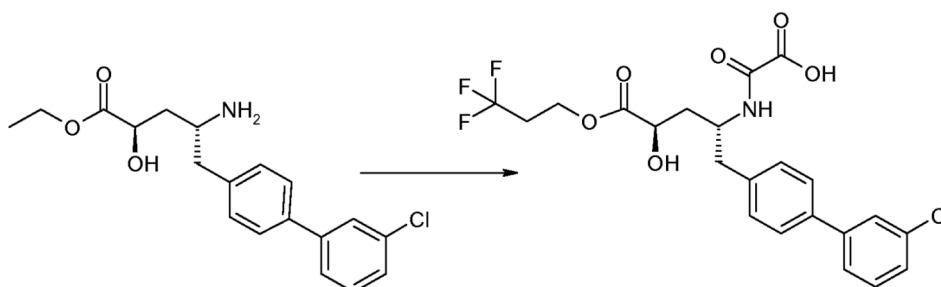
5 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (216 μ l, 862 μ moles) a una suspensión de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (75,0 mg, 216 μ moles) en isopropil alcohol (0,5 ml, 6,5 mmoles) y la mezcla obtenida se agitó por la noche a 60°C. Luego la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en DCM y DIPEA (113 μ l, 647 μ moles), luego se agregó a la mezcla y después se añadieron ~ 0,22 ml de una solución de cloruro de *t*-butil oxalilo 1 M en DCM (0,2 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo. Se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,3 ml, 7,7 mmoles) al líquido amarillo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía HPLC a escala preparativa en columna C-18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (62,8 mg, pureza 98%) en forma de un sólido blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₄ClNO₆ 434,13; encontrado 434,1.

15 K. (2R,4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de heptilo



20 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (216 μ l, 862 μ moles) a una suspensión de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (75,0 mg, 216 μ moles) en heptanol (250 μ l, 1,8 mmoles) y la mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 2 horas. A continuación la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco, que se purificó (columna cromatográfica de fase inversa Interchim; gradiente de 30-90% de MeCN en agua con 0,5% de TFA). El sólido blanco purificado disolvió en DCM y DIPEA (113 μ l, 647 μ moles), luego se agregó a la mezcla y después se añadieron ~ 0,22 ml de una solución de cloruro de *t*-butil oxalilo 1 M en DCM (0,2 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo. Se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,3 ml, 7,7 mmoles) al líquido amarillo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía HPLC a escala preparativa en columna C-18, 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (43,3 mg, pureza 99%) en forma de un sólido blanco. MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂ClNO₆ 490,19; encontrado 490,2.

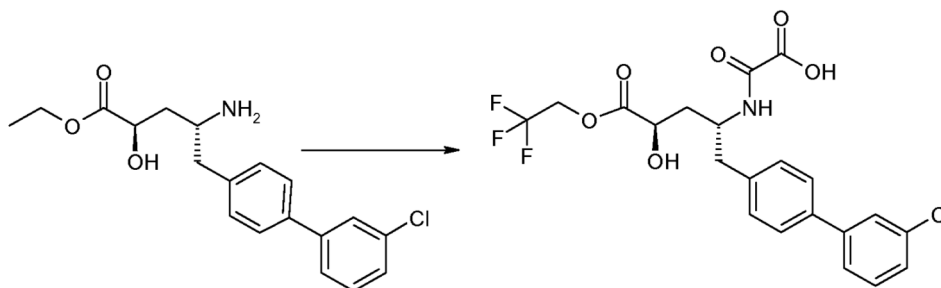
30 L. (2R,4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de 3,3,3-trifluoropropilo



35 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (287 μ l, 1,2 μ moles) a una suspensión de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (50,0 mg, 144 μ moles) en 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (492 mg, 4,3 mmoles) y la mezcla obtenida se agitó a 80°C durante 12 horas. A continuación la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco,

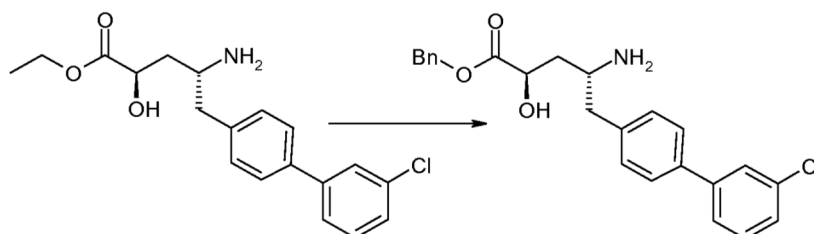
que se disolvió en DCM (1,0 ml) y se agregaron ~ 0,22 ml de una solución de cloruro de *t*-butil oxalilo 1 M en DCM (0,2 mmoles); luego se añadió DIPEA (75,1 µl, 431 µmoles) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío para dar un líquido amarillo. Se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,3 ml, 7,7 mmoles) al líquido amarillo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía HPLC a escala preparativa en columna C-18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar el compuesto del epígrafe (44,9 mg, pureza 99%) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₁ClF₃NO₆ 488,10; encontrado 488,1.

10 M. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de 2,2,2-trifluoroetilo

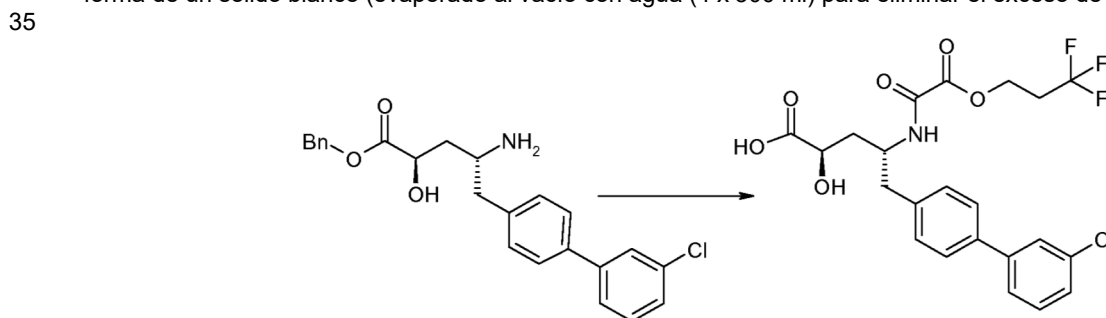


15 Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (287 µl, 1,2 µmoles) a una suspensión de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de etilo (50,0 mg, 144 µmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,5 ml, 6,9 mmoles) y la mezcla obtenida se agitó a 110°C durante 12 horas. A continuación la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco, que se disolvió en DCM (1,0 ml) y se agregaron ~ 0,22 ml de una solución de cloruro de *t*-butil oxalilo 1 M en DCM (0,2 mmoles); luego se añadió DIPEA (75,1 µl, 431 µmoles) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío para dar un líquido amarillo. Se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,3 ml, 7,7 mmoles) al líquido amarillo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía HPLC a escala preparativa en columna C-18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar el compuesto del epígrafe (22,5 mg, pureza 98%) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClF₃NO₆ 474,09; encontrado 474,1.

25 N. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3,3,3-trifluoropropoxioxalil)-amino]pentanoico



30 Se añadió alcohol bencílico (13,0 ml, 126 mmoles) a (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de etilo (1,9 g, 5,3 mmoles) y luego HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (5,3 ml, 21,3 mmoles); después la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se purificó (cromatografía de columna de fase inversa Interchim; 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de bencilo (2,2 g) en forma de un sólido blanco (evaporado al vacío con agua (4 x 300 ml) para eliminar el exceso de alcohol bencílico).

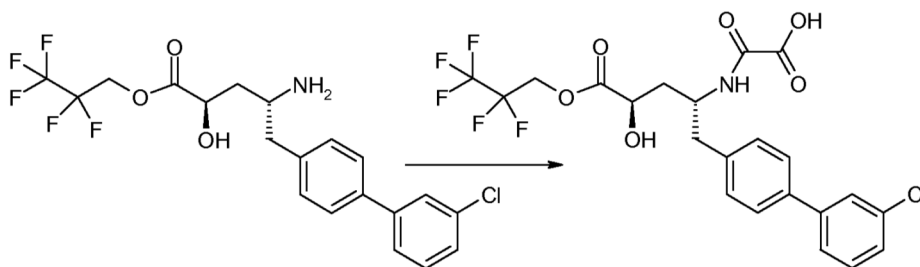


40 Se preparó cloruro de 3,3,3-trifluoropropil oxalilo añadiendo cloruro de oxalilo (51,6 ml, 610 mmoles) a una solución de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (62,6 mg, 549 µmoles) en éter (500 µl, 4,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío para dar un líquido incoloro transparente. Se

preparó una solución del cloruro de oxalilo ~ 1 M disolviendo el líquido resultante en ~ 0,61 ml de DCM.

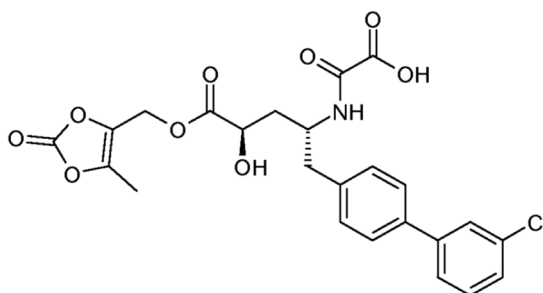
Se añadió una solución de cloruro de 3,3,3-trifluoropropil oxalilo (~ 140 µl) a una solución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de bencilo (50,0 mg, 122 µmoles) en DCM (1,0 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las capas de DCM se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un líquido amarillo claro. Se agregó catalizador del 10% de Pd/C, con 50% de humedad, (0,45 mmoles/g de carga; 13,6 mg, 6,1 µmoles) a una disolución del líquido amarillo en DCM y THF (1,0 ml), y la mezcla se agitó bajo hidrógeno durante 30 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó por HPLC preparativa (40-90% de MeCN en agua con 0,05% TFA) para dar el compuesto del epígrafe (16,5 mg, pureza 99%) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₁ClF₃NO₆ 488,10; encontrado 488,0.

O. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo

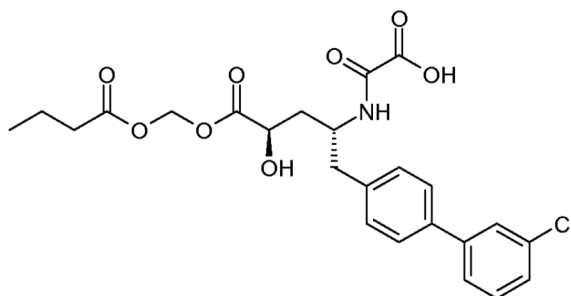


Se añadió una solución ~ 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo (~ 0,2 ml) a una disolución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (50,0 mg, 111 µmoles) en DCM (1,0 ml) a 0°C y después DIPEA (21,2 µl, 122 µmoles) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos de DCM se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un líquido incoloro transparente. El líquido crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (50 % de EtOAc/hexanos) para obtener un líquido incoloro transparente. Se añadió TFA/DCM 1:1 (1,0 ml) a una solución del líquido incoloro y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó por HPLC preparativa (40-90% de MeCN en agua con 0,05% TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (21,6 mg, pureza 98%) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉ClF₅NO₆ 524,08; encontrado 524,0.

P. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo



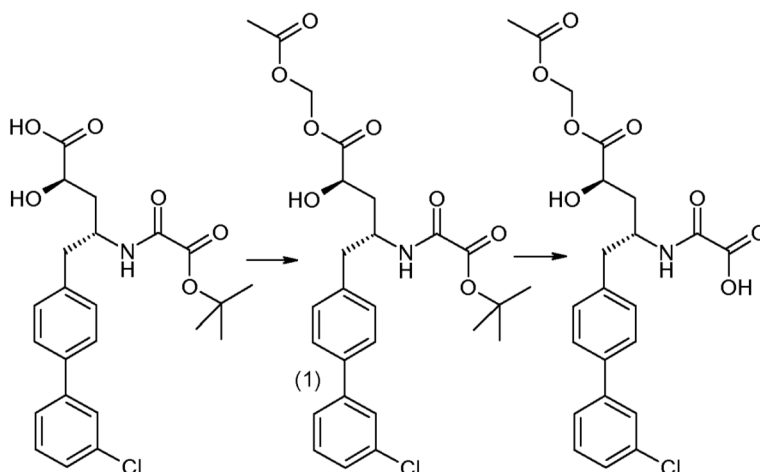
Se añadió una solución ~ 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo (160 µl) a una disolución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetilo (50,0 mg, 116 µmoles) en DCM (1,00 ml, 15,6 mmoles) a 0°C y luego N,N-diisopropilamina (17,8 µl, 127 µmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se concentró al vacío, se agregó TFA/DCM 1:1 (1,0 ml, 6,2 mmoles) al residuo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía a escala preparativa en columna C-18, usando 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (9,6 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂ClNO₉ 504,10; encontrado 504,0.

Q. (2R,4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de butiriloximetilo

- 5 Se añadió una solución ~ 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo (160 μ l) a una disolución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de butiriloximetilo (48,6 mg, 116 μ moles) en DCM (1,00 ml, 15,6 mmoles) a 0°C y luego *N,N*-diisopropilamina (17,8 μ l, 127 μ moles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se concentró al vacío, se agregó TFA/DCM 1:1 (1,0 ml, 6,2 mmoles) al residuo y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (cromatografía a escala preparativa en columna C-18, usando 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (10,2 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆ClNO₈ 492,13; encontrado 492,0.

R. (2R,4R)-5-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de acetoximetilo

15



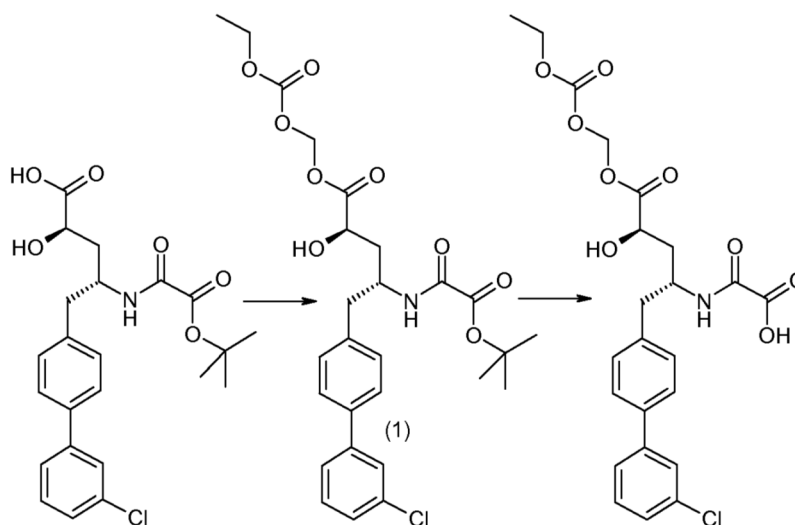
- A una solución de ácido (2*R*,4*R*)-4-(*t*-butoxiooxalilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (200 mg, 450 μ moles) y acetato de bromometilo (97 mg, 0,9 mmoles) en DMF (2 ml) se le adicionó 2,6-lutidina (144 mg, 1,3 mmoles) y NaI (67 mg, 450 μ moles). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 70 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por TLC preparativa (PE:EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto 1 (100 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: 542 [M+Na]⁺.

25

- A una solución del compuesto 1 (100 mg, 0,2 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se eliminó el disolvente y el residuo se siguió purificando por TLC preparativa (DCM:MeOH = 8:1) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (10 mg), LC-MS: 464 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 5,78 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,94 (ddd, *J* = 22,0, 13,8, 7,2 Hz, 2H), 2,09 (m, 5H).

30

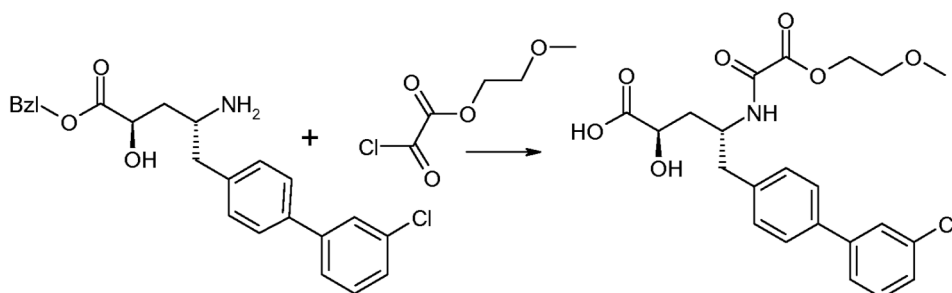
S. (2R,4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de etoxicarboniloximetilo



5 A una solución de ácido *(2R,4R)*-4-(*t*-butoxioalilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (100 mg, 220 μ moles) y carbonato de clorometil etilo (61 mg, 440 μ moles) en DMF (3 ml) se le adicionó 2,6-lutidina (72 mg, 660 μ moles) y NaI (33 mg, 220 μ moles). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por TLC preparativa (PE:EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto 1 (40 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: 572 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

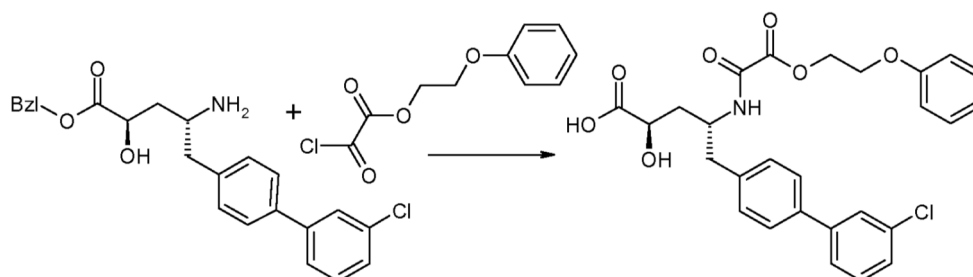
10 A una solución del compuesto 1 (40 mg, 70 μ moles) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se eliminó el disolvente y el residuo se siguió purificando por TLC preparativa (DCM:MeOH = 8:1) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (18 mg), LC-MS: 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 5,80 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 14,3, 7,1 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,07 (d, J = 28,0 Hz, 2H), 1,29 (dd, J = 12,6, 5,5 Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_9$ 494,11; encontrado 494.

15 T. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(2-metoxietoxioalil)amino]-pentanoico



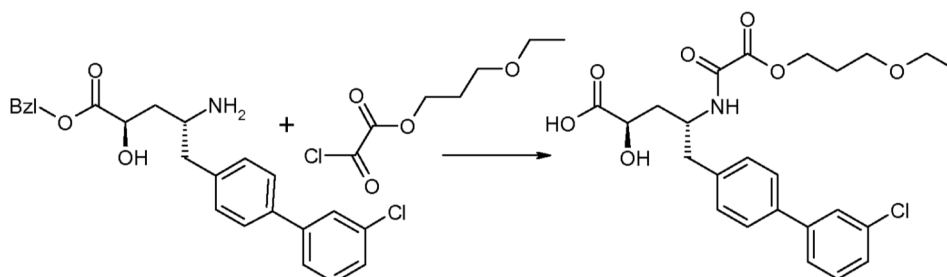
20 Se añadió DIPEA (64 μ l, 366 μ moles) a una solución de *(2R,4R)*-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de bencilo (50,0 mg, 122 μ moles) en DCM (3 ml) y luego gota a gota una disolución 1,0 M de cloro-oxoacetato de 2-metoxietilo (22 mg, 134 μ moles) en DCM. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (columna de cromatografía Interchim C18, 20 g; 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA). Al material purificado se le agregó THF (3 ml) y luego paladio-carbono (10% en peso sobre carbono, 50 g húmedo, 12,9 mg, 12 μ moles) y la mezcla se agitó 30 minutos bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (9,8 mg). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_7$ 450,12; encontrado 450,2.

25 U. Ácido *(2R,4R)*-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(2-fenoxietoxioalil)amino]-pentanoico



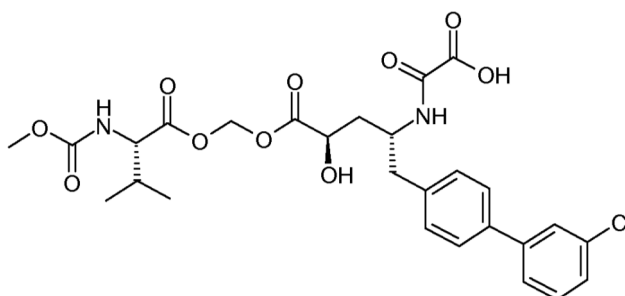
5 Se añadió DIPEA (64 μ l, 366 μ moles) a una solución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de bencilo (50,0 mg, 122 μ moles) en DCM (3 ml) y luego gota a gota una disolución 1,0 M de cloro-oxoacetato de 2-fenoxietilo (31 mg, 134 μ moles) en DCM. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (columna de cromatografía Interchim C18, 20 g; 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA). Al material purificado se le agregó THF (3 ml) y luego paladio-carbono (10% en peso sobre carbono, 50 g húmedo, 12,9 mg, 12 μ moles) y la mezcla se agitó 30 minutos bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (3,5 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆ClNO₇ 512,14; encontrado 512,2.

V. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-)-4-[(3-etoxipropoxioxalil)amino]-2-hidroxi-pentanoico



15 Se añadió DIPEA (64 μ l, 366 μ moles) a una solución de (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de bencilo (50,0 mg, 122 μ moles) en DCM (3 ml) y luego gota a gota una disolución 1,0 M de cloro-oxoacetato de 3-etoxipropilo (26 mg, 134 μ moles) en DCM. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró para obtener un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (columna de cromatografía Interchim C18, 20 g; 30-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA). Al material purificado se le agregó THF (3 ml) y luego paladio-carbono (10% en peso sobre carbono, 50 g húmedo, 12,9 mg, 12 μ moles) y la mezcla se agitó 30 minutos bajo hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (10,5 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈ClNO₇ 478,16; encontrado 478,2.

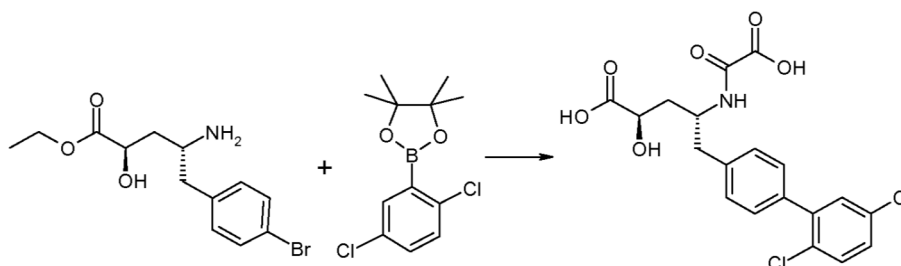
W. (2*R*,4*R*)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de (S)-2-Metoxycarbonilamino-3-metilbutiriloximetilo



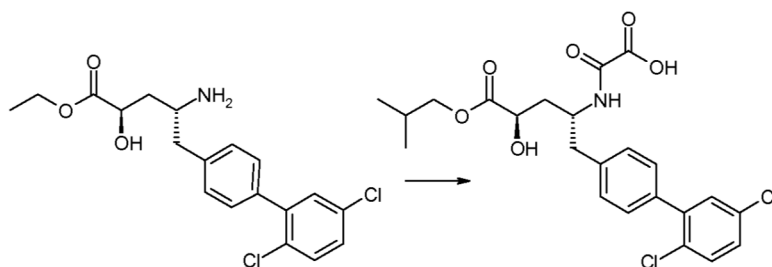
30 Siguiendo los métodos aquí descritos se preparó asimismo el compuesto del epígrafe (12,6 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₁ClN₂O₁₀ 579,17; encontrado 579,2.

35

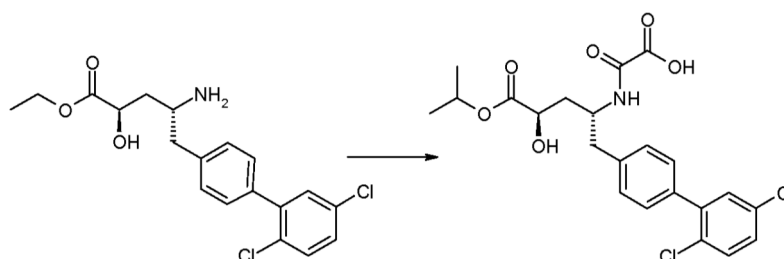
EJEMPLO 3

A. Ácido (2R,4R)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoico

Se añadió una solución de cloruro de etil oxalilo (42,4 μ l, 0,4 mmoles) en DCM (0,4 ml, 6 mmoles) a una solución de (2R,4R)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoato de etilo (80 mg, 0,2 mmoles) y Et₃N (0,1 ml, 0,8 mmoles) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó a presión reducida. Luego se mezcló el producto con ácido 2,5-diclorofenilborónico (72,4 mg, 0,4 mmoles), K₂CO₃ (104,9 mg, 759 μ moles), EtOH (0,9 ml), y agua (0,2 ml). La mezcla se puso bajo nitrógeno y se añadió SilicaCat[®]DPP-Pd (0,28 mmoles/g de carga, 90,4 mg, 25,3 μ moles). La mezcla se calentó por microondas a 120°C durante 20 minutos, luego se filtró. Se añadió LiOH acuoso 1 M (2,5 ml, 2,5 mmoles) para obtener el compuesto del epígrafe (11,9 mg, pureza 100%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₇Cl₂NO₆ 426,04; encontrado 426,0.

B. (2R,4R)-5-(2',5'-Diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isobutilo

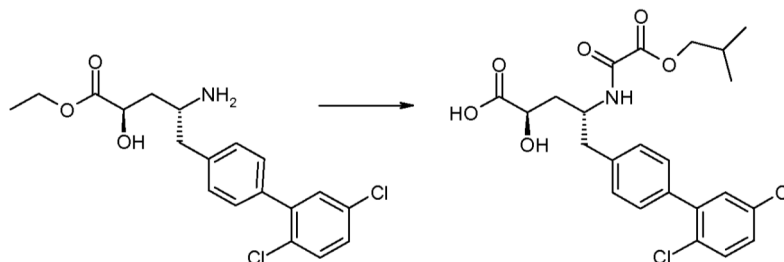
Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (196 μ l, 785 μ moles) a una suspensión de (2R,4R)-4-amino-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de etilo (75,0 mg, 196 μ moles) en alcohol isobutílico (0,5 ml, 5,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Luego la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en DCM (1 ml) y después se agregó a la mezcla DIPEA (102 μ l, 588 μ moles), seguida de ~ 0,2 ml de una solución 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo en DCM (0,2 mmoles) añadida gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo, al cual se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,1 ml, 7,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (HPLC a escala preparativa en columna cromatográfica C18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (80 mg, pureza 99%) en forma de un sólido blanco. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅Cl₂NO₆ 482,11; encontrado 482,1.

C. (2R,4R)-5-(2',5'-Diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isopropilo

Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (196 μ l, 785 μ moles) a una suspensión de (2R,4R)-4-amino-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoato de etilo (75,0 mg, 196 μ moles) en alcohol isopropílico (0,5 ml, 6,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C por la noche. Después la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en DCM (1 ml) y después se agregó a la mezcla DIPEA (102 μ l, 588 μ moles), seguida de ~ 0,2 ml de una solución 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo en DCM (0,2 mmoles) añadida gota a gota. La mezcla

5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo, al cual se añadió una solución de TFA/DCM (1:1, 1,1 ml, 7,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío para dar un líquido amarillo transparente. El líquido crudo se purificó (HPLC a escala preparativa en columna cromatográfica C18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para dar el compuesto del epígrafe (60,6 mg, pureza 98%) en forma de un sólido blanco. MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}Cl_2NO_6$ 468,09; encontrado 468,1.

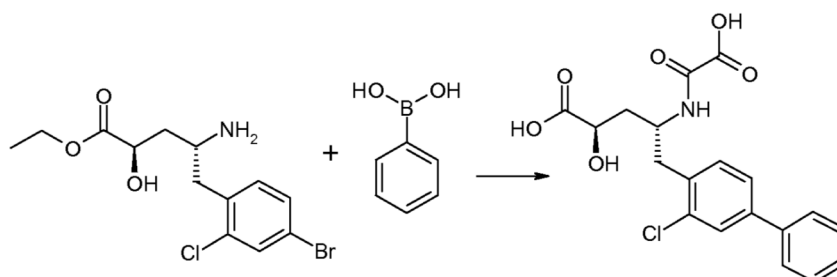
D. Ácido (2R,4R)-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(isobutoxi-oxalilamino)-pentanoico



10 Se añadió HCl acuoso 1,0 M (3,5 ml, 3,5 mmoles) a (2R,4R)-4-amino-5-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (155 mg, 405 μ moles) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora; después se concentró. El producto se combinó con Et_3N (226 μ l, 1,6 mmoles) en DMF (2,5 ml, 32,3 mmoles). Se agregó gota a gota cloro-oxo-acetato de isobutilo (140 mg, 851 μ moles) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml), los extractos se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo sólido blanco. El sólido crudo se purificó por HPLC preparativa (columna C18, 40-90% de MeCN en agua con 0,05% de TFA) para obtener el compuesto del epígrafe (98,0 mg, pureza 99%) en forma de sólido blanco. MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}Cl_2NO_6$ 482,11; encontrado 482,1.

EJEMPLO 4

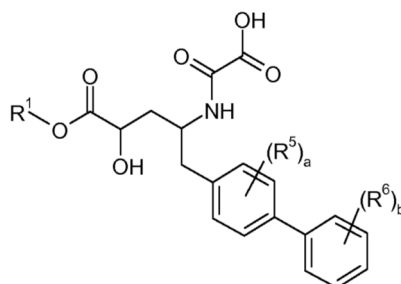
25 Ácido (2R,4R)-5-(3-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoico



30 Se añadió una solución de cloruro de etil oxalilo (41 μ l, 0,4 mmoles) en DCM (0,5 ml) a una solución de (3R,5R)-5-amino-6-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-etoxi-hex-1-en-3-ol (96 mg, 0,3 mmoles) y Et_3N (0,1192 ml, 0,8556 mmoles) en DCM (1,4 ml) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida y se combinó con ácido fenilborónico (52,2 mg, 0,4 mmoles), K_2CO_3 (100 mg, 0,9 mmoles), agua (0,2 ml) y EtOH (1 ml). La mezcla resultante se puso bajo nitrógeno y se agregó SilicaCat®DPP-Pd (0,28 mmoles/g de carga; 100 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C durante 20 minutos hasta completar la reacción. La mezcla se filtró y se le añadió una solución de LiOH acuoso 1 M (3 ml, 3 mmoles). Luego se purificó el producto (columna cromatográfica de fase inversa Interchim) para dar el compuesto del epígrafe (12,6 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{18}ClNO_6$ 392,08; encontrado 392,2.

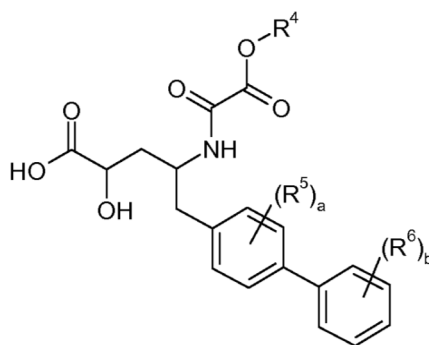
EJEMPLO 5

40 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos aquí expuestos y sustituyendo las materias primas y los reactivos por los apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:



Ej.	R ¹	a	R ⁵	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H]	
							calculado	encontrado
1	H	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406,10	406,0
2	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₆	448,14	448,0
Ej.	R ¹	a	R ⁵	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H]	
							calculado	encontrado
3	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₄ ClNO ₆	434,13	434,4
4	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₆	462,16	462,0
5	H	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ ClFNO ₆	410,07	410,0
6	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438,10	438,0
7	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₆	466,14	466,0
8	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFNO ₆	452,12	452,0
9	H	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₆	426,04	426,0
10	-CH ₂ CH ₃	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ NO ₆	454,07	454,0
11	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ NO ₆	482,11	482,0
12	-CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ NO ₆	468,09	468,1
13	H	1	3-Cl	2	2'-F, 5'-Cl	C ₁₈ H ₁₅ ClFNO ₆	445,03	445,0

1. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoico
- 5 2. (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isopropilo
3. (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo
4. (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-metilbifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isobutilo
5. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoico
6. (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo
- 10 7. (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isobutilo
8. (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isopropilo
9. (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoico
10. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(isobutoxi-oxalilamino)pentanoico
11. (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-Diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isobutilo
- 15 12. (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-Diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de isopropilo
13. Ácido (i>R)-3-[N-(3,5'-dicloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalil-hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico

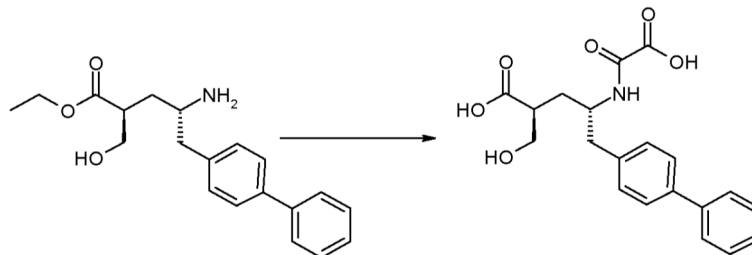


Ej.	R ⁴	a	R ⁵	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H]	
							calculado	encontrado
14	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438,10	438,2
15	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFNO ₆	452,12	452,2
16	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₆	466,14	466,4
17	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ FNO ₆	482,11	482,1

14. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-(etoxioxalilamino)-2-hidroxi-pentanoico
 15. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(isopropoxioxalil-amino)pentanoico
 16. Ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(isobutoxioxalilamino)pentanoico
 17. (2*R*,4*R*)-5-(3,3'-Diclorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo

5

EJEMPLO 6

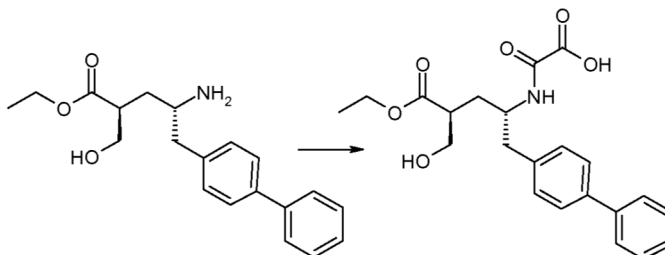
A. Ácido (2*S*,4*S*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico

10

Se añadió cloruro de etil oxalilo (27 μ l, 0,2 mmoles, 1,1 eq.) a una disolución de (2*S*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoato de etilo (sal de HCl, 80 mg, 0,22 mmoles) en DMF (0,5 ml)/DCM (0,5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en LiOH (monohidrato; 92,2 mg, 2,2 mmoles), agua (1,0 ml) y EtOH (2,0 ml), y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se extinguió con AcOH y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en AcOH/MeCN y se purificó por HPLC preparativa. Se juntaron las fracciones limpias y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (37 mg, pureza 95%). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₁NO₆ 372,14; encontrado 372,2.

15

20

B. (2*S*,4*S*)-5-Bifenil-4-il-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo

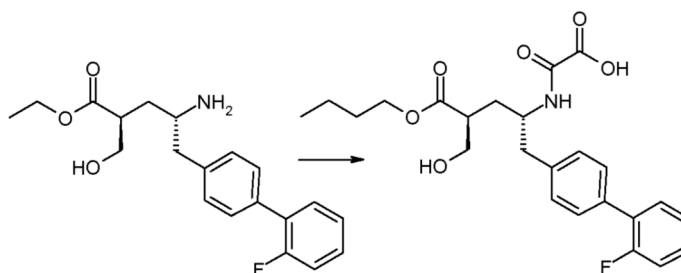
25

Se mezcló cloruro de oxalilo (232 μ l, 2,8 mmoles) y alcohol *t*-butílico (228 μ l) en éter (6,7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío para formar cloro-oxo-acetato de *t*-butilo, que luego se disolvió en DCM (10 ml) y se mezcló con (2*S*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoato de etilo (sal de HCl, 667 mg, 1,8 mmoles) que se había disuelto en DCM con Et₃N (2,6 ml) a 0°C. La mezcla resultante agitó 5 minutos a temperatura ambiente. El producto crudo se concentró, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna rápida (20-80% de EtOAc/hexanos). Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (1 ml), y se agitó durante 1 hora. El producto se secó al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (135 mg, pureza 95%). MS m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅NO₆ 400,17; encontrado 400,2.

30

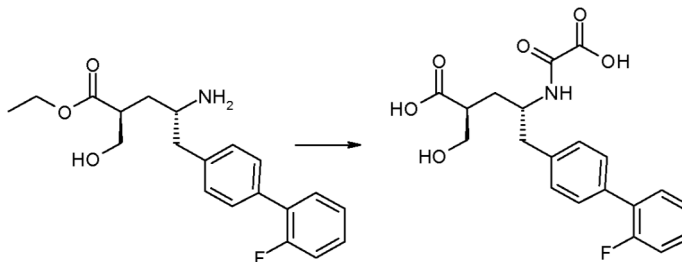
EJEMPLO 7

35

A. (2*S*,4*S*)-5-(2'-Fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoato de butilo

Se mezcló cloruro de oxalilo (44,1 µl, 0,5 mmoles) y alcohol *t*-butílico (46,5 µl) en éter (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío para formar cloro-oxo-acetato de *t*-butilo, que luego se disolvió en DCM (2 ml). Se mezcló (2*S*,4*S*)-4-amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetilpentanoato de etilo (sal de HCl, 120 mg, 0,3 mmoles) con 1-butanol (3 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó 2 horas a 60°C. El disolvente se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x), y el producto se disolvió en Et₃N (155 µl) y DCM, luego se combinó con el cloro-oxo-acetato de *t*-butilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió en TFA:DCM 1:1 y se agitó a 40°C durante 20 minutos. Se agregó AcOH y el producto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (30 mg, pureza 95%). [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈FNO₆ 446,19; encontrado 446,4.

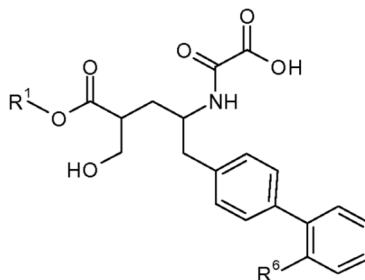
B. Ácido (2*S*,4*S*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico



Se mezcló cloruro de oxalilo (13,8 µl, 0,1 mmoles) y DIPEA (39,2 µl, 0,2 mmoles) con (2*S*,4*S*)-4-amino-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetilpentano de etilo (sal de HCl, 43 mg, 0,1 mmoles) disuelto en DCM (0,9 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos y después se concentró al vacío. Se agregó LiOH acuoso 1 M (0,9 ml) y EtOH (0,9 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se extinguió con AcOH y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en AcOH/MeCN y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones limpias se juntaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (32,7 mg, pureza 95%). [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₀FNO₆ 390,13; encontrado 390,2.

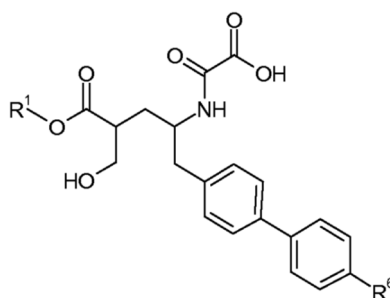
EJEMPLO 8

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos aquí expuestos y sustituyendo las materias primas y los reactivos por los apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:



Ej.	R ¹	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				calculado	encontrado
1	-CH ₂ CH ₃	F	C ₂₂ H ₂₄ FNO ₆	418,16	418,4
2	H	F	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₆	390,13	390,4
3	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406,10	406,4

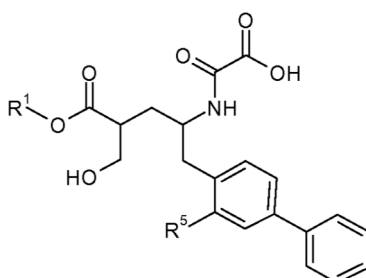
- (2*S*,4*S*)-5-(3'-Fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo
- Ácido (2*S*,4*S*)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico
- Ácido (2*S*,4*S*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico



Ej.	R ¹	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				calculado	encontrado
4	H	F	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₆	390,13	390,2

4. Ácido (2*S*,4*S*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico

5



Ej.	R ¹	R ⁵	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				calculado	encontrado
5	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406,10	406,0
6	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406,10	406,0

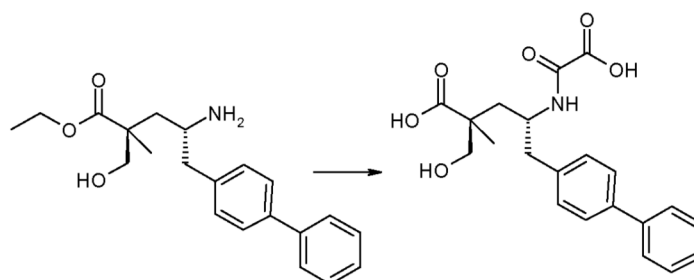
5. Ácido (2*S*,4*S*)-5-(3-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico

10 6. Ácido (2*R*,4*S*)-5-(3-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(oxalilamino)pentanoico

EJEMPLO 9

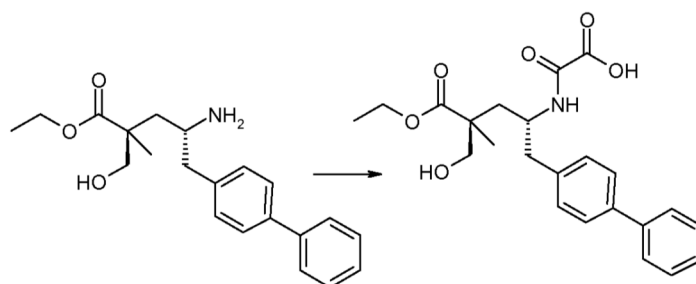
15 A. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-(oxalilamino)pentanoico

15



20 Se mezcló cloruro de etil oxalilo (13,1 µl, 0,1 mmoles) con (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoato de etilo (40 mg, 0,1 mmoles) disuelto en DCM (0,3 ml) con una pequeña proporción de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se concentró al vacío. Se añadió NaOH acuoso 1 M (117 ml) y THF (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (8 mg, pureza 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO₆ 386,15; encontrado 386,0.

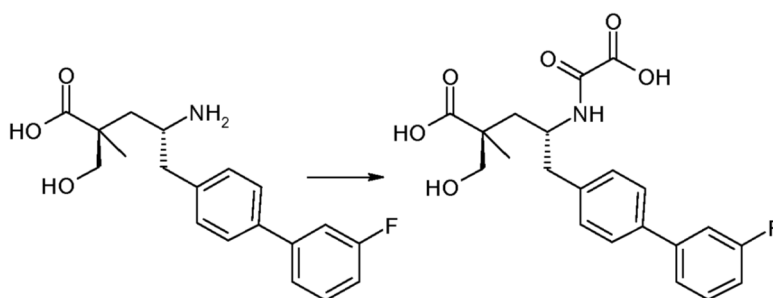
25 B. (2*S*,4*R*)-5-Bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-(oxalilamino)pentanoato de etilo



Se mezcló cloruro de oxalilo (12,4 μ l, 0,1 mmoles) y alcohol *t*-butílico (13,1 μ l) en éter (0,3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío para formar oxo-acetato de *t*-butilo, el cual se disolvió en DCM (0,7 ml) y se mezcló con (2*S*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metilpentanoato de etilo (33,4 mg, 98 μ moles). Se agregó Et₃N (43,6 μ l) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en TFA:DCM 1:1 y se agitó durante 1 hora. Se añadió AcOH y el producto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (7 mg, pureza 95%). M+H⁺ calculado para C₂₃H₂₇NO₆ 414,18; encontrado 414,4.

EJEMPLO 10

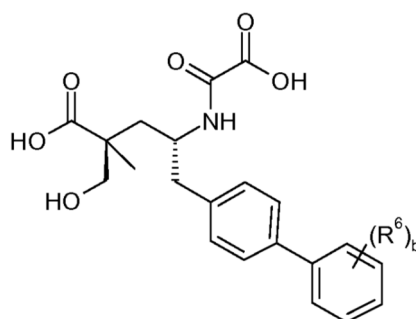
Ácido (2*S*,4*R*)-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-(oxalilamino)pentanoico



Se mezcló cloruro de etil oxalilo (9,1 μ l, 0,1 mmoles) con ácido (2*S*, 4*R*)-4-amino-5-(3'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico (27 mg, 0,1 mmoles) disuelto en DCM (0,2 ml) con una pequeña proporción de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente, se añadió NaOH acuoso 10 M (81,5 μ l) y THF (1,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (6 mg, pureza 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₂FNO₆ 404,14; encontrado 404,4.

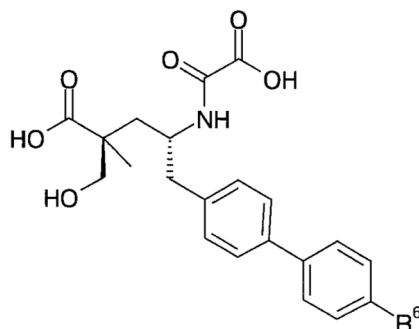
EJEMPLO 11

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos aquí expuestos y sustituyendo las materias primas y los reactivos por los apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:



Ej.	b	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				calculado	encontrado
1	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₂ FNO ₆	404,14	404,4
2	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438,10	438,2

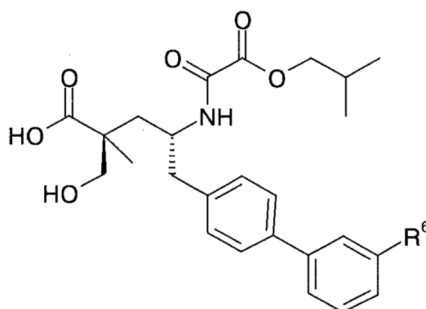
1. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4--(oxalilamino)pentanoico
2. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-(oxalilamino)pentanoico



5

Ej.	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
			calculado	encontrado
3	F	C ₂₁ H ₂₂ FNO ₆	404,14	404,4

3. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-(oxalilamino)pentanoico



10

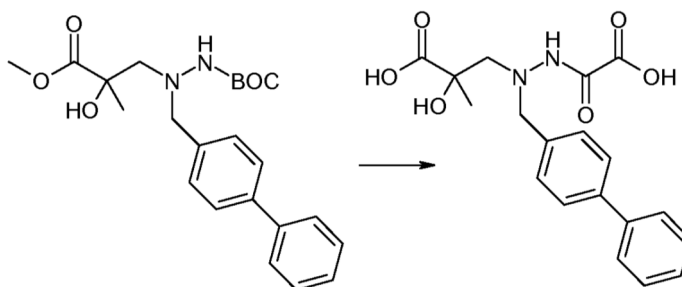
Ej.	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
			calculado	encontrado
4	Cl	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₆	476,18	476,2

4. Ácido (2*S*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-4-(isobutoxioxalil-amino)-2-metilpentanoico

EJEMPLO 12

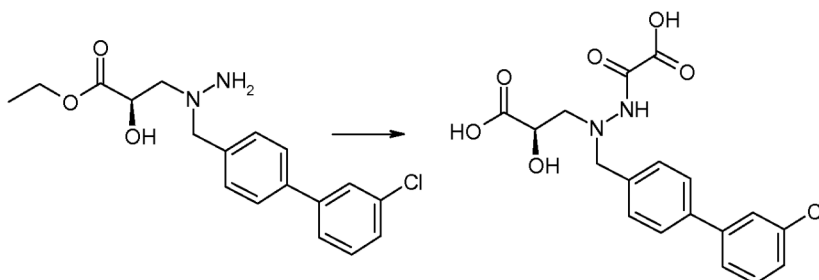
15

Ácido 3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-oxalilhidrazino)-2-hidroxi-2-metilpropionico



- 20 Se disolvió 3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-*t*-butoxicarbonilhidrazino)-2-hidroxi-2-metilpropionato de metilo (0,1 g, 241 μ moles) en DCM (1,0 ml), luego se añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en DMF (2,00 ml). Se agregó DIPEA (126 μ l, 724 μ moles) seguido de cloruro de etil oxalilo (29,6 μ l, 265 μ moles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción (~ 3 horas). Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en THF (1,5 ml), después se añadió hidróxido de litio monohidrato (101 mg, 2,4 mmoles) en agua (1,50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se extinguió con AcOH y se concentró la solución. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (10-70% de MeCN/H₂O) para obtener el compuesto del epígrafe (10,9 mg, pureza 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₀N₂O₆ 373,13; encontrado 373,2.

EJEMPLO 13

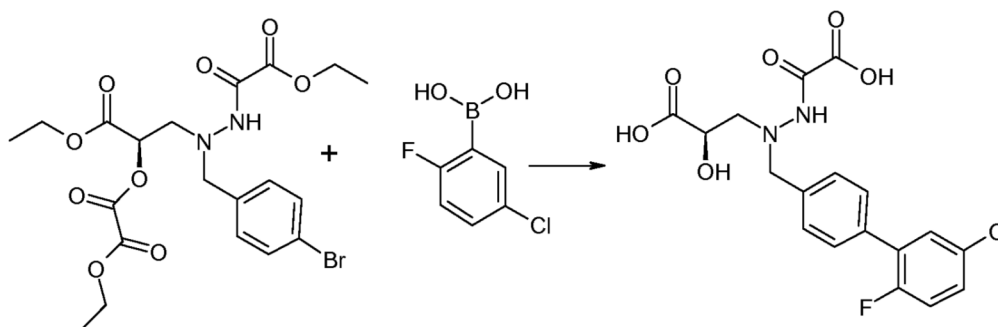
Ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxipropiónico

5

Se disolvió (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-propionato de etilo (70 mg, 0,2 mmoles) en DCM (1,5 ml), seguido de la adición de cloruro de etil oxalilo (24,7 μ l, 221 μ moles) y DIPEA (69,9 μ l, 401 μ moles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (~ 10 minutos). La mezcla se concentró al vacío. Se agregó hidróxido de litio acuoso 1 M (1,6 ml, 1,6 mmoles) y EtOH (1,5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (~ 2 horas). La reacción se extinguió con AcOH y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en AcOH/MeCN y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (8,3 mg, pureza 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{17}ClN_2O_6$ 393,08; encontrado 393,2.

15

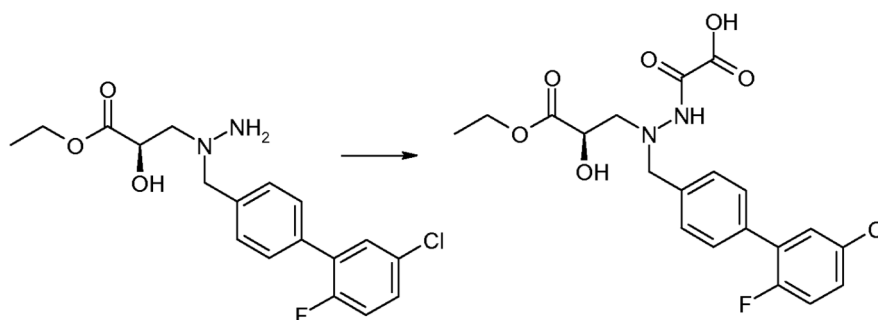
EJEMPLO 14

A. Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxipropiónico

20

Se mezcló oxalato de (R)-2-[N-(4-bromobencil)-N'-etoxioxalilhidrazino]-1-etoxicarboniletil etilo (675 mg, 1,3 mmoles) con ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (273 mg, 1,6 mmoles) y K_2CO_3 (541 mg, 3,9 mmoles) en EtOH (4,6 ml, 78,3 mmoles) y agua (1,2 ml, 65,2 mmoles). La mezcla resultante se puso bajo atmósfera de nitrógeno y luego se añadió SilicaCat[®] DPP-Pd (0,28 mmoles/g de carga; 466 mg, 130 μ moles). La mezcla se calentó por microondas a 120°C durante 10 minutos, después se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (40 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{16}ClFN_2O_6$ 411,07; encontrado 411,0.

25

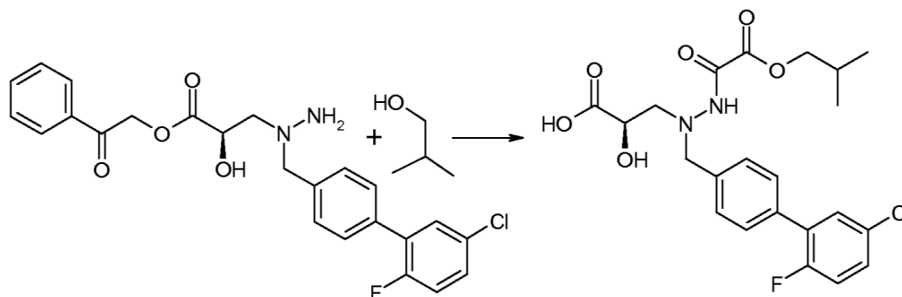
30 B. (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxipropionato de etilo

Se añadió una solución ~ 1 M de cloruro de *t*-butil oxalilo en DCM (136 μ l) a una disolución agitada de (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxipropionato de etilo (sal de HCl, 55,0 mg, 136 μ moles) en DCM (1,3

35

ml, 20 mmoles) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se agregó gota a gota DIPEA (11,9 µl, 68 µmoles) disuelta en (80 µl). Transcurrido un minuto se añadió más DIPEA (10 µl) in DCM (80 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche. Se concentró la mezcla y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna rápida (4 g de gel de sílice, 0-100% de EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar un aceite incoloro (60 mg). Una parte de este aceite (20 mg) se trató con una mezcla 1:1 de DCM:TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en 50% de agua/AcOH (1,5 ml), se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del epígrafe (10 mg) en forma de sal de TFA. MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₀ClFN₂O₆ 439,10; encontrado 439,4.

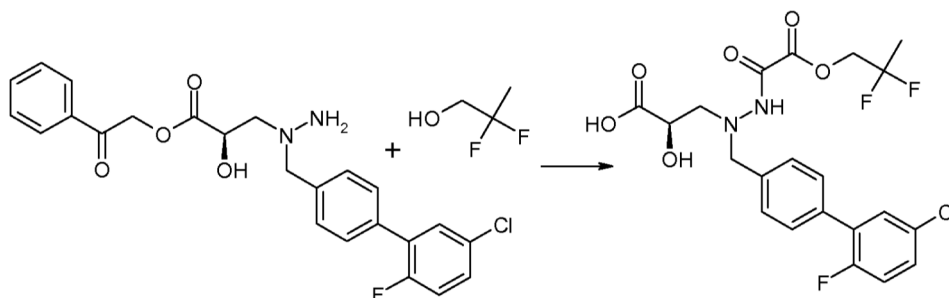
C. Ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-isobutoxi]oxalilhidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se preparó cloro-oxo-acetato de isobutilo añadiendo cloruro de oxalilo (21 µl, 252 µmoles) a una disolución de isobutanol (21 µl, 226 µmoles) en éter (206 µl, 2,0 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos y después se evaporó.

El cloro-oxo-acetato de isobutilo se añadió luego a una solución de (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi]propionato de 2-oxo-2-feniletilo (23,0 mg, 50 µmoles) en DCM (413 µl, 6,4 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas de DCM se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un líquido amarillo transparente. Se agregó cinc (164 mg, 2,5 mmoles) a una solución de este líquido amarillo en AcOH (172 µl, 3,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtró la mezcla empleando AcOH y agua, se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (9,0 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₄ClFN₂O₆ 467,13; encontrado 467,1.

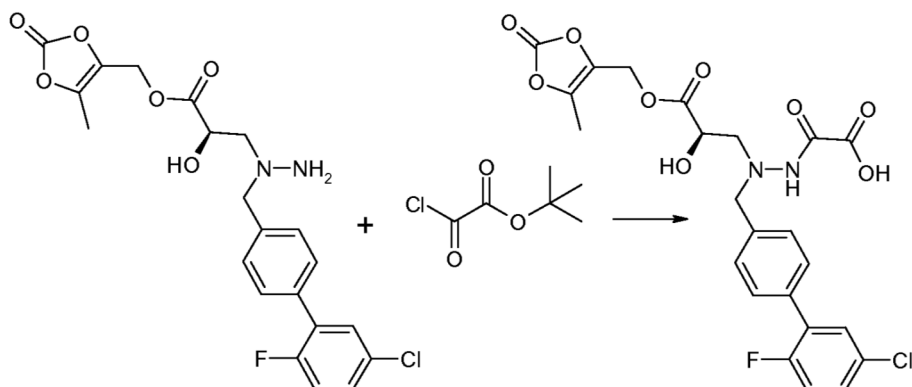
D. Ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2,2-difluoropropoxi)oxalil]-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se preparó cloruro de 2,2-difluoropropilo oxalilo añadiendo cloruro de oxalilo (21 µl, 252 µmoles) a una solución de 2,2-difluoropropanol (21,8 mg, 226 µmoles) en éter (206 µl, 2,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se evaporó.

Luego se añadió el cloruro de 2,2-difluoropropilo oxalilo a una solución de (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi]propionato de 2-oxo-2-feniletilo (23,0 mg, 50 µmoles) en DCM (413 µl, 6,4 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas de DCM se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un líquido amarillo transparente. Se agregó cinc (164 mg, 2,5 mmoles) a una solución de este líquido amarillo en AcOH (172 µl, 3,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtró la mezcla empleando AcOH y agua, se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (1,1 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClF₃N₂O₆ 489,10; encontrado 489,0,

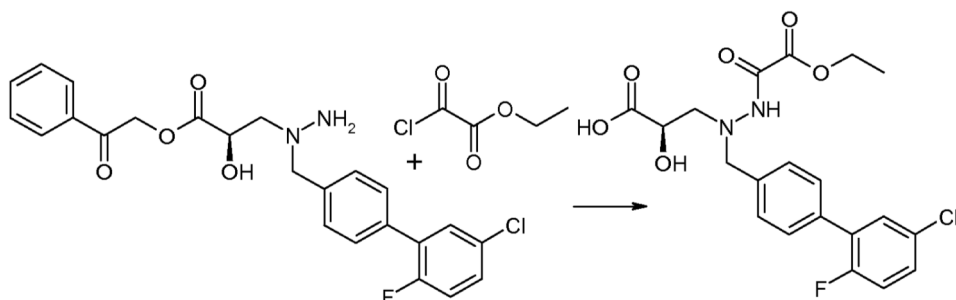
E. (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxiopropionato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo



5 A una disolución de (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxiopropionato de 5-metil-2-oxo-[1,3]-
 10 dioxol-4-ilmetilo (350 mg, 780 μ moles) en DCM anhidro (15 ml) se le añadió cloruro de *t*-butil oxalilo (193 mg, 1,2
 mmoles) y DIPEA (302 mg, 2,3 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 5
 horas. Luego la mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas
 orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar un sólido blanco (300 mg).
 LC-MS: 523 [M-*t*Bu+H]⁺.

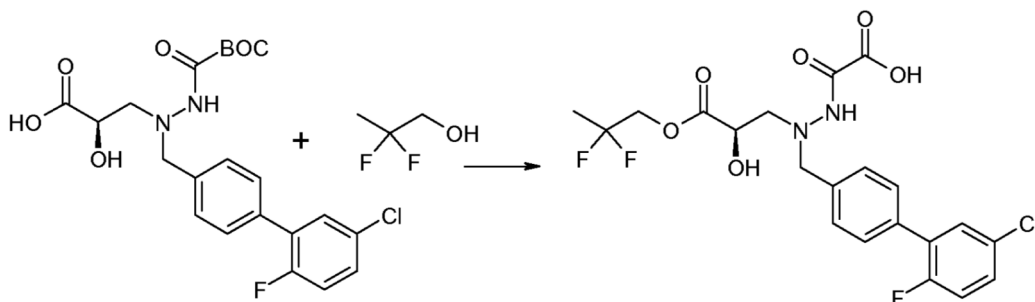
Este sólido (100 mg, 170 μ moles) se disolvió en TFA (5 ml) y DCM (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante la
 noche. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del
 epígrafe en forma de un sólido blanco (20 mg). LC-MS: 523,1 [M+H]⁺. RMN-H¹: (DMSO-*d*₆): δ 2,14 (s, 3H), 3,17-3,16
 15 (m, 2 H), 4,11-4,08 (m, 2 H), 4,26 (br, 1 H), 4,98 (br, 2 H), 5,50 (br, 1 H), 7,58-7,36 (m, 7 H), 9,94 (s, 1 H), 13,8 (br, 1

F. Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-etoxioxalilhidrazino]-2-hidroxiopropiónico



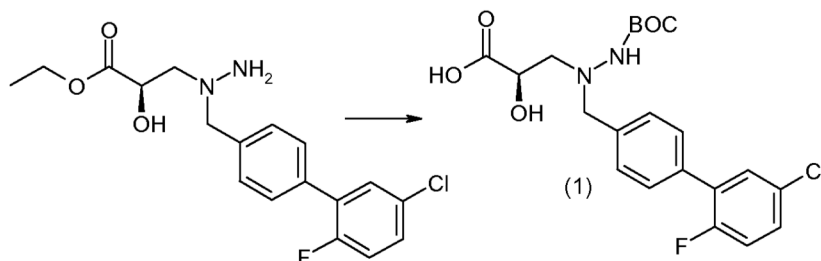
20 Se añadió cloruro de etil oxalilo (12,4 μ l, 111 μ moles) a una solución de (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-
 hidrazino]-2-hidroxiopropionato de 2-oxo-2-feniletilo (23,0 mg, 50 μ moles) en DCM (413 μ l, 6,4 mmoles) a 0°C y la
 mezcla resultante se agitó 15 minutos a 0°C. Después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) y se separaron las
 25 capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las capas de DCM se juntaron, se secaron sobre MgSO₄ y se
 concentraron. Se agregó cinc (164 mg, 2,5 mmoles) a una solución de este residuo en AcOH (172 μ l, 3,0 mmoles) y
 la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtró la mezcla y el residuo se purificó
 por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (10 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₀ClFN₂O₆
 439,10; encontrado 439,1.

30 G. (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluoroifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxiopropionato de 2,2-difluoropropilo

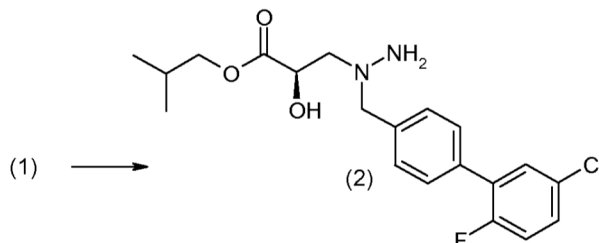


Se mezcló ácido (*R*)-3-[*N'*-*t*-butoxioxalil-*N*-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]2-hidroxi-propiónico (15,0 mg, 32 μ moles) con HOBt (26,0 mg, 193 μ moles) y EDC (34 μ l, 0,2 mmoles) en DCM (0,2 ml, 4 mmoles). La solución se agitó durante 10 minutos y se añadió 2,2-difluoropropanol (24,7 mg, 257 μ moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló hasta completarse. Después de 2 horas la mezcla se concentró por evaporación rotativa y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en DCM (124 μ l, 1,9 mmoles). Se agregó TFA (124 μ l, 1,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (2,2 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClF₃N₂O₆ 489,10; encontrado 489,1

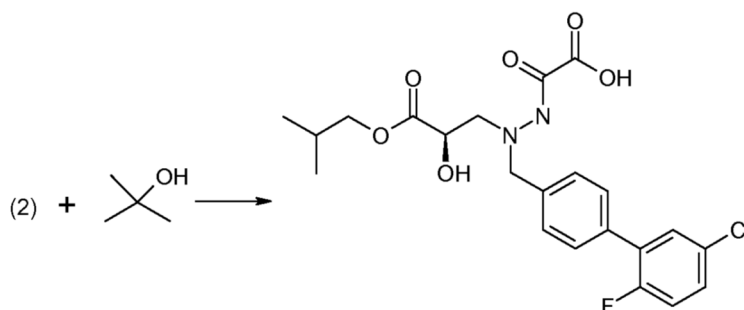
10 H. (*R*)-3-[*N*-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-*N'*-oxalilhidrazino]-2-hidroxiopropionato de isobutilo



15 Se agregó dicarbonato de di-*t*-butilo (342 μ l, 1,5 mmoles) y DIPEA (216 μ l, 1,3 mmoles) a una mezcla de (*R*)-3-[*N*-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]2-hidroxiopropionato de etilo (sal de HCl; 500,0 mg, 1,3 mmoles) en DCM (6,0 ml, 94 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (12 g de gel de sílice, 0-50% de EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se juntaron y se concentraron para dar un aceite amarillento claro. Este residuo oleoso se disolvió en MeOH (6,0 ml, 150 mmoles) y agua (1,0 ml, 56 mmoles) y luego se trató con LiOH monohidrato (104 mg, 2,5 mmoles) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla y el residuo se diluyó con agua (2,0 ml) y EtOAc (10,0 ml), luego se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH ~ 2,0, agitando fuertemente. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 2,0 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 1 en forma de un sólido blanco (528,6 mg).



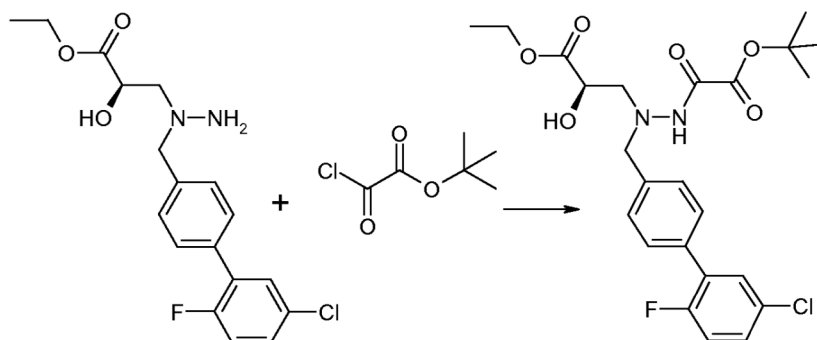
25 El compuesto 1 (65,0 mg, 148 μ moles) se disolvió en isobutil alcohol (684 μ l, 7,4 mmoles). Se añadió una solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1,2 ml, 4,9 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 60°C otro par de horas, hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó para obtener el compuesto 2, el cual se utilizó sin purificarlo más.



35 Se preparó cloruro de *t*-butil oxalilo añadiendo cloruro de oxalilo (63 μ l, 741 μ moles) a una solución de alcohol *t*-butílico (43 μ l, 444 μ moles) en éter (778 μ l, 7,4 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El compuesto 2 (58,5 mg, 148 μ moles) se disolvió en DCM (570 μ l, 8,9 mmoles) y se le agregó cloruro de *t*-butil oxalilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución de DCM:TFA 1:1 y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar

el compuesto del epígrafe (8,5 mg). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_6$ 467,13; encontrado 467,0.

I. (R)-3-[N'-*t*-Butoxioxalil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxipropionato de etilo



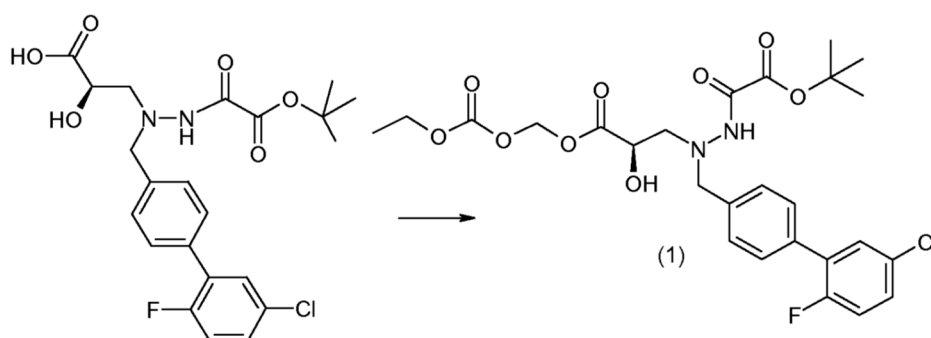
5

A una solución de (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi propionato de etilo (200 mg, 0,5 mmoles) en DCM (2,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de *t*-butil oxalilo (165 mg, 1,0 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y después se añadió gota a gota DIPEA (130 mg, 1,0 mmoles). El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un líquido amarillo (144 mg). LC-MS: 495 $[M+H]^+$. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 3,37-3,24 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 4H), 4,38-4,30 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,56-7,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

10

15

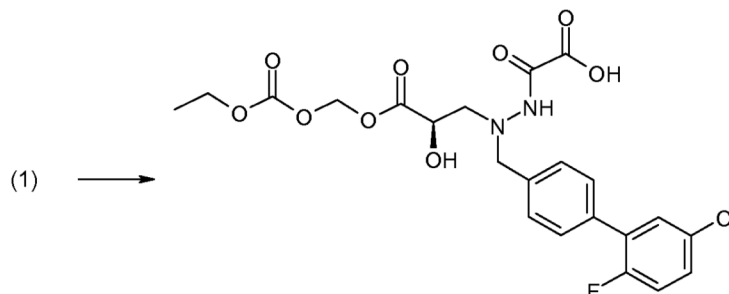
J. (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxipropionato de etoxicarboniloximetilo



20

Una mezcla de ácido (R)-3-[N'-*t*-butoxioxalil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi propiónico ácido (270 mg, 580 μ moles), carbonato de clorometil etilo 160 mg, 1,16 mmoles), NaI (174 mg, 1,2 mmoles) y 2,6-dimetilpiridina (620 mg, 5,8 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto 1 crudo (300 mg) se utilizó sin purificarlo más. LC-MS: 569 $[M+H]^+$.

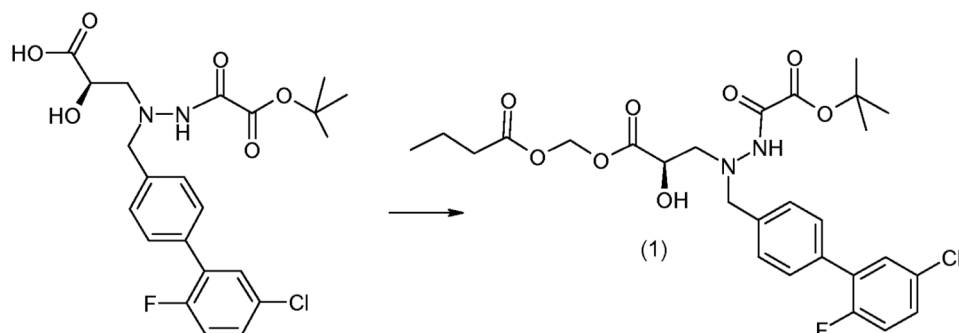
20



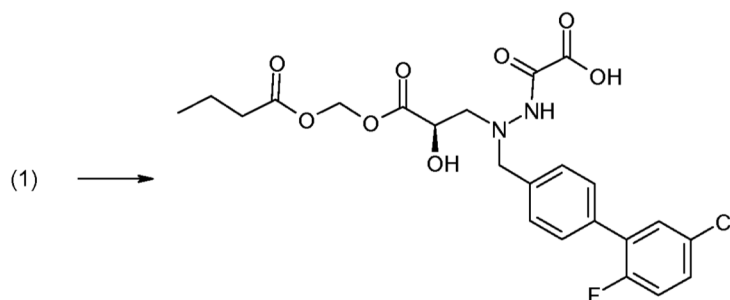
25

Se añadió TFA (1,0 ml) a la temperatura ambiente a una solución del compuesto 1 (300 mg, 530 μ moles) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH, 10:1) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un líquido amarillo (10 mg). LC-MS: 512,9 $[M+H]^+$. RMN- H^1 (400 MHz, MeOD) δ 1,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 3,24-3,28 (m, 2H), 4,18-4,20 (m, 4H), 4,41 (br, 1H), 5,80 (dd, $J = 11,6, 5,8$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 5H).

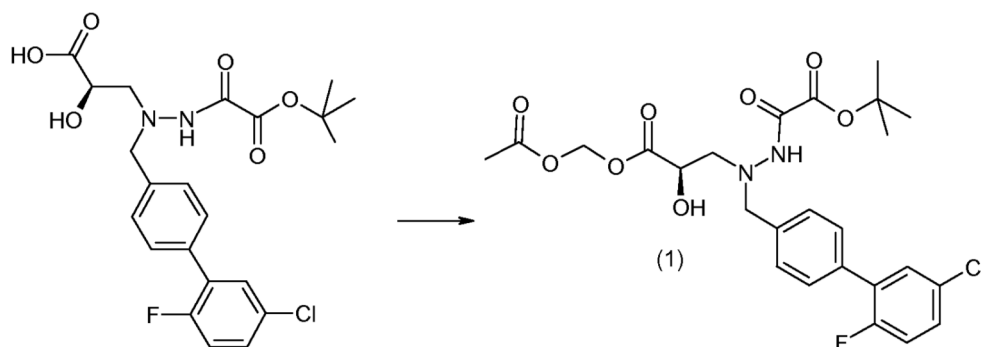
30

K. Butirato de (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxipropionoximetilo

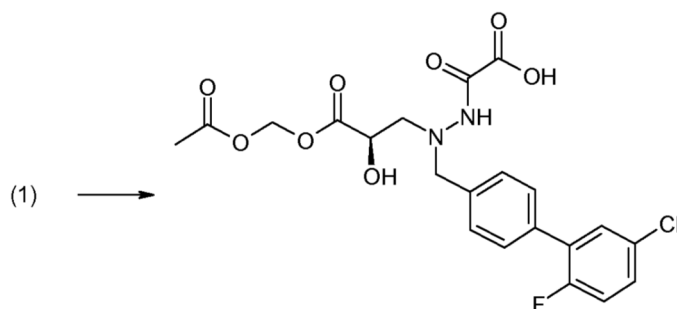
- 5 Una mezcla de ácido (R)-3-[N'-*t*-butoxioxalil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (300 mg, 430 μ moles), butirato de clorometilo (175 mg, 1,3 mmoles), NaI (192 mg, 1,3 mmoles) y 2,6-dimetilpiridina (680 mg, 6,4 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El compuesto 1 crudo (300 mg) se empleó sin purificarlo más.
- 10 LC-MS: 567 [M+H]⁺.



- 15 Se añadió TFA (1,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente a una solución del compuesto 1 (300 mg, 464 μ moles) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y después se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH, 10:1) para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un líquido amarillo (21 mg). LC-MS: 511,1[M+H]⁺. RMN-H¹ (400 MHz, MeOD) δ 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,62 (dd, *J* = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,14 (q, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,38 (dd, *J* = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 5,80 (br, 2H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 5H).
- 20

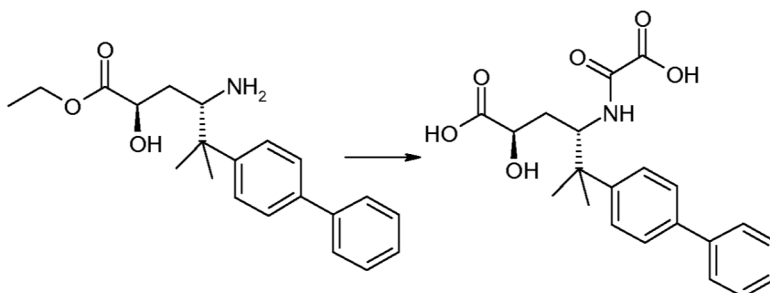
L. (R)-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-oxalilhidrazino]-2-hidroxipropionato de acetoximetilo

- 25 Una mezcla de ácido (R)-3-[N'-*t*-butoxioxalil-N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazino]-2-hidroxi-2-propiónico (300 mg, 640 μ moles), acetato de bromometilo (196 mg, 1,3 mmoles), NaI (192 mg, 1,3 mmoles) o 2,6-dimetilpiridina (680 mg, 6,4 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El compuesto 1 crudo (300 mg) se empleó sin purificarlo más. LC-MS: 539 [M+H]⁺.
- 30



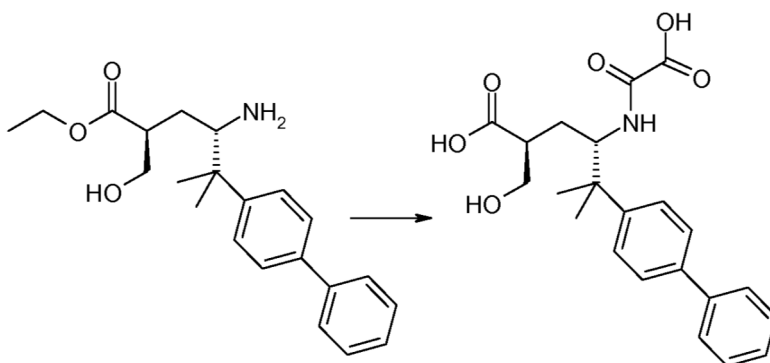
Se añadió TFA (1,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente a una solución del compuesto 1 (300 mg, 550 μ moles) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó 2 horas a temperatura ambiente y después se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH, 10:1) para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un líquido amarillo (15 mg). LC-MS: 482,9 $[M+H]^+$. RMN- H^1 (400 MHz, MeOD) δ 2,07 (s, 3H), 3,25-3,28 (m, 2H), 4,14 (q, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,88-5,71 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,70-7,46 (m, 5H).

EJEMPLO 15

Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metil-4-(oxalilamino)hexanoico

Se disolvió (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metilhexanoato de etilo (70 mg, 0,2 mmoles) en DCM (5 ml) y se agitó durante 2 minutos y después se añadió cloruro del etil oxalilo (23 μ l, 0,2 mmoles) y DIPEA (79 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó a presión reducida. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH y se añadieron suficientes equivalentes de NaOH 10 N para alcalinizar la solución. La reacción se controló durante 1 hora hasta completar la desprotección. La solución se acidificó con un volumen igual de AcOH y se evaporó a presión reducida. A continuación el producto se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente de 10-70% de MeCN) para dar el compuesto del epígrafe (37 mg, pureza 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{23}NO_6$ 386,15; encontrado 386,4.

EJEMPLO 16

Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metil-4-(oxalilamino)hexanoico

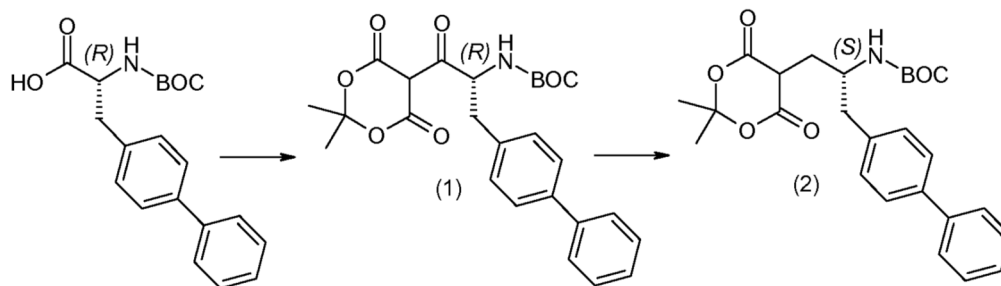
Se disolvió (2S,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-5-metilhexanoato de etilo (sal de HCl, 40 mg, 0,1 mmoles) en DCM y DMF (1 ml) y luego se añadió cloruro de etil oxalilo (17 μ l, 0,2 mmoles) y DIPEA (53,3 μ l, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (~ 5 minutos). La reacción se extinguió con agua. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica resultante se concentró. Se añadió hidróxido de litio

acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmoles) y EtOH (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción (~ 2 horas). La reacción se extinguió con AcOH y el producto purificado por HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (19 mg, pureza 95%). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{25}NO_6$ 400,17; encontrado 400,2.

5

Se pueden preparar más compuestos de la presente invención usando las siguientes materias primas:

(R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoato de etilo



10

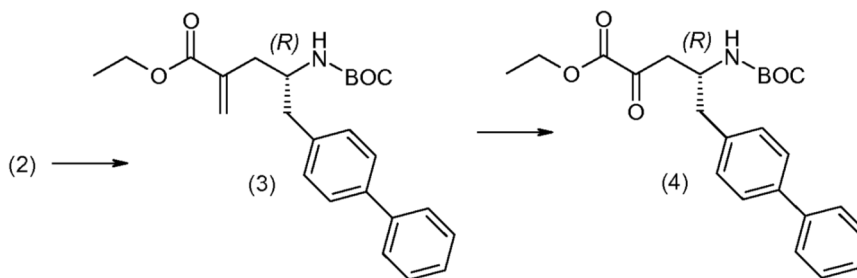
A una solución de ácido (R)-3-bifenil-4-il-2-t-butoxicarbonilamino-propiónico (50 g, 0,1 moles), ácido de Meldrum (23,3 g, 0,2 moles) y DMAP (27,8 g, 0,2 moles) en DCM anhidro (500 ml) se le añadió una solución de DCC (33,3 g, 0,2 moles) en DCM anhidro (200 ml) a lo largo de 1 hora a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó 8 horas a -5°C , luego se enfrió por la noche, durante la cual precipitaron diminutos cristales de diciclohexilurea. Tras la filtración la mezcla se lavó con KHSO_4 al 5% (4 x 200 ml), NaCl acuoso saturado (200 ml) y se secó con MgSO_4 y refrigeración durante la noche. La solución resultante se evaporó para dar el compuesto 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (68 g). LC-MS: 490 $[M+Na]$, 957 $[2M+Na]$.

15

20

A una solución del compuesto 1 crudo (68 g, 0,1 moles) en DCM anhidro (1 l) se le añadió AcOH (96,8 g, 1,6 moles) a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó 0,5 hora a -5°C , luego se agregó NaBH_4 (13,9 g, 0,4 moles) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora. Después de agitar a -5°C durante 1 hora más se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 2 en forma de un sólido amarillo claro (46 g). LC-MS: 476 $[M+Na]$, 929 $[2M+Na]$.

25



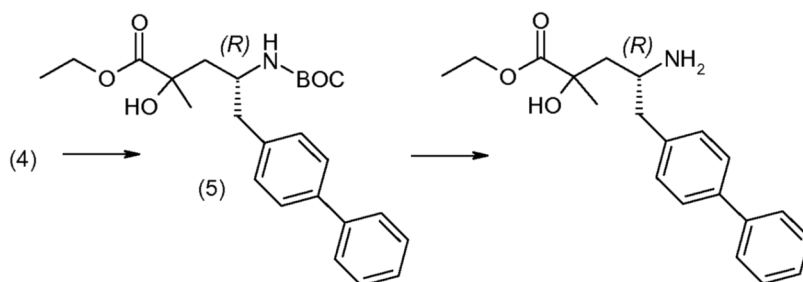
30

A una disolución del compuesto 2 (46 g, 0,1 moles) en alcohol butílico terciario (100 ml) se le añadió yoduro de dimetilmetilamonio (46,3 g, 0,3 moles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 65°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Tras la filtración, el filtrado se concentró para dar el producto crudo, que se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 20:1 ~ 10:1) para obtener el compuesto 3 en forma de un sólido amarillo claro (18 g). LC-MS: 460 $[M+Na]$, 897 $[2M+Na]$.

35

A una disolución del compuesto 3 (18 g, 44 mmoles) en acetona (430 ml) y agua (22 ml) se le añadió rojo Sudán como indicador. Se introdujo atmósfera de ozono en la mezcla a 0°C hasta que desapareció el color rojo Sudán. Se añadió sulfuro de dimetilo (45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche. Después se concentró la mezcla y el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 15:1 ~ 7:1) para obtener el compuesto 4 en forma de un sólido amarillo claro (9,5 g). LC-MS: 434 $[M+H]$, 845 $[2M+H]$.

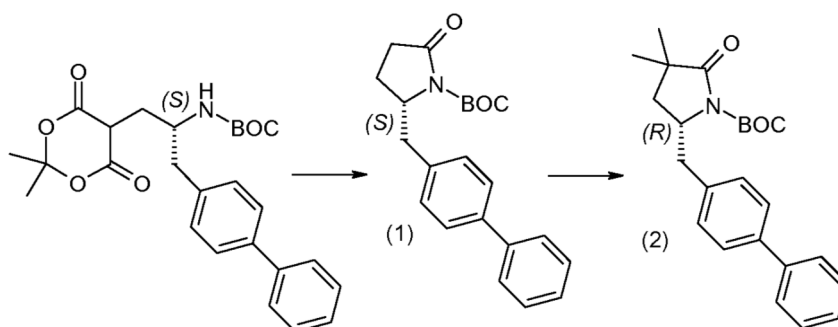
40



A una disolución del compuesto 4 (9,5 g, 23 mmoles) en THF anhidro (120 ml) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (9,2 ml, 28 mmoles) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a -60°C y luego la reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 . Después se concentró la mezcla y el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1 ~ 5:1) para obtener el compuesto 5 en forma de aceite (7,9 g), LC-MS: 450 [M+H], 877 [2M+H].

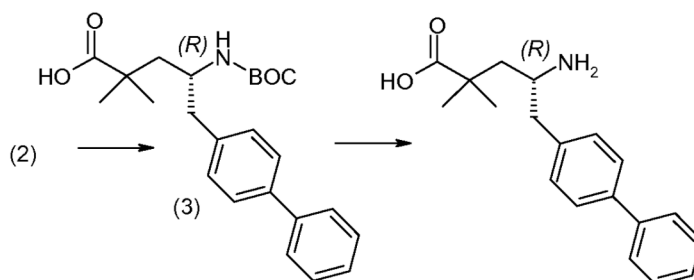
Se bombeó atmósfera de HCl a una disolución del compuesto 5 (7,9 g, 18,4 mmoles) en DCM anhidro (300 ml) a 0°C durante 6 horas. Luego se concentró la mezcla y el residuo se lavó con Et_2O anhidro para dar el compuesto del epígrafe en forma de una sal sólida blanca de HCl (5,8 g). LC-MS: 364 [M+H], 727 [2M+H]. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO): δ 8,00-7,97 (d, 4H), 7,67-7,62 (m, 6H), 7,47-7,28 (m, 8H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,95-2,65 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 4H), 1,30-0,87 (m, 9H).

(R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-pentanoato de etilo



Una solución de [(S)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbamato de *t*-butilo (46 g, 0,1 moles) en tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto 1 en forma de un sólido amarillo claro (27 g). LC-MS: 374 [M+Na], 725 [2M+Na].

A una solución del compuesto 1 (6,2 g, 17,6 mmoles) en THF anhidro (100 ml) se le añadió una solución de LiHMDS en THF (39 ml, 39 mmoles) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se agregó yoduro de metilo (7,5 g, 53 mmoles). Después de agitar durante 0,5 horas a -78°C , la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla a -10°C , la reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se siguió purificando por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para obtener el compuesto 2 en forma de un sólido amarillo claro (5,7 g). LC-MS: 402 [M+Na], 781 [2M+Na].

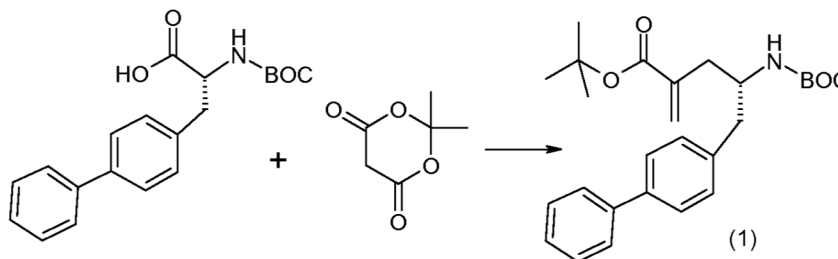


A una solución del compuesto 2 (5,7 g, 15 mmoles) en acetona (120 ml) se le añadió NaOH 1 M (60 ml, 60 mmoles) a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla y el residuo se diluyó con agua (250 ml) y se lavó con EtOAc

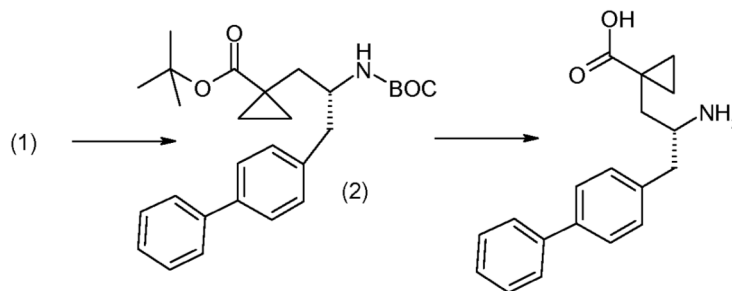
(150 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con HCl 6 M a 0°C y el sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto 3 crudo en forma de un sólido blanco (5 g). LC-MS: 420 [M+Na], 817 [2M+Na].

A una solución del compuesto 3 crudo (5 g, 12,7 mmoles) en EtOH anhidro (300 ml) se le añadió SOCl₂ (13,4 ml, 190 mmoles) a -30°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla y el residuo se lavó con Et₂O anhidro para dar el compuesto del epígrafe en forma de una sal sólida blanca de HCl (3,7 g). LC-MS: 326 [M+H], 651 [2M+H]. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ 7,86 (s, 3H), 7,67-7,64 (m, 4H), 7,49-7,33 (m, 5H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 9H).

Ácido 1-((R)-2-amino-3-bifenil-4-il-propil)-ciclopropanocarboxílico



En un matraz que contenía BOC-D-4,4'-bifenilalanina (11,3 g, 33,1 mmoles, 1,0 eq.), 4-dimetilaminopiridina (6,5 g, 53,0 mmoles, 1,6 eq.) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (5,3 g, 36,4 mmoles, 1,1 eq.) en DCM (100 ml) se introdujo 1 M de DCC en DCM (38,1 ml) a 0°C a lo largo de 30 minutos. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 6 horas y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se lavó con KHSO₄ acuoso al 10% (2 x 50 ml) y luego se secó. La solución se acidificó con AcOH (20 ml) a 0°C y se agregó borohidruro sódico (3,1 g, 82,7 mmoles, 2,5 eq.) en 3 porciones a lo largo de 30 minutos. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 3 horas, se lavó con agua y se secó, luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía (gradiente de 0-40% EtOAc/hexanos). Se añadió sal de Eschenmoser (15,9 g, 86,0 mmoles) en alcohol *t*-butílico (70 ml) y la mezcla resultante se agitó a 65°C por la noche. Se concentró la mezcla y se agregó Et₂O (10 ml). Luego la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y 10% KHSO₄ (10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía (gradiente de 0-40% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto 1 (3,3 g).



Se mezcló yoduro de trimetilsufoxonio (2,0 g, 9,2 mmoles, 1,0 eq.) en dimetil sulfóxido (50 ml) con NaH (366 mg, 9,2 mmoles, 1,1 eq.) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió compuesto 1 (3,6 g, 8,3 mmoles, 1,0 eq.) disuelto en dimetil sulfóxido (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche. La solución se mezcló con NaCl acuoso saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de evaporar el disolvente la mezcla reactiva cruda se purificó por cromatografía (gradiente de 0-40% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto 2, 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilaminopropil)-ciclopropanocarboxilato de *t*-butilo. Se añadió TFA (200 µl) y DCM (500 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x) para obtener el compuesto del epígrafe.

ENSAYO 1

Ensayos *in vitro* para cuantificar el poder inhibitor sobre la NEP humana y de rata, y sobre el ECA humano

Se determinaron las actividades inhibitoras de los compuestos sobre la neprilisina humana y de rata (EC 3.4.24.11; NEP) y sobre el enzima convertidor de angiotensina humano (ECA) mediante los ensayos *in vitro* descritos a continuación.

Extracción de la actividad de NEP de riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron riñones completos en tampón fosfato salino frío (PBS) y se pusieron en tampón de lisis helado (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, tris-(hidroximetil)aminometano (Tris) 50 mM, pH 7,5; Bordier, J. Biol. Chem. 256: 1604-1607, 1981) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo con un triturador manual de tejidos Polytron. Los homogenizados se centrifugaron a 1.000 x g en un rotor de tubos basculantes durante 5 minutos a 3°C. El sedimento se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis helado y se incubó en hielo durante 30 minutos. A continuación se extendieron las muestras (15-20 ml) sobre 25 ml de tampón amortiguador helado (sacarosa al 6% p/v, Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06%), se calentaron a 37°C durante 3-5 minutos y se centrifugaron a 1.000 x g en un rotor de tubos basculantes durante 3 minutos a la temperatura ambiente. Las dos capas superiores se quitaron por aspiración, dejando solo un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción enriquecida en membrana. Se añadió glicerina hasta concentración del 50% y las muestras se conservaron a -20°C. Las concentraciones de proteína se cuantificaron mediante un sistema de detección BCA con albúmina de suero bovino (ASB) como patrón.

Ensayos de inhibición enzimática

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

Los ensayos se efectuaron en placas blancas opacas de 384 pocillos a 37°C, utilizando los sustratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en tampón de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% de monolaurato de polietilenglicol sorbitán (Tween-20), ZnSO₄ 10 µM; ECA: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% Tween-20, ZnSO₄ 1 µM). Los respectivos enzimas se usaron a unas concentraciones que produjeron la proteólisis cuantitativa de 1 mM de sustrato después de 20 minutos a 37°C.

Los compuestos de ensayo se comprobaron en un rango de concentraciones comprendido entre 10 mM y 20 pM. Los compuestos de ensayo se incorporaron a los 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 añadiendo 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 fijadas a 320 nm y 405 nm, respectivamente. Las constantes de inhibición se obtuvieron por regresión no lineal de los datos, usando la ecuación (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

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

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

Los compuestos de la presente invención se comprobaron en este ensayo y se encontró que tenían los siguientes valores pK_i de la NEP humana:

ES 2 625 628 T3

Ej.	pK _i
1	7.0-7.9
2A	≥9
2B	n.d.
2C	n.d.
2D	n.d.
2E	n.d.
2F	≥9
2G	8.0-8.9
2H	≥9
2I	8.0-8.9
2J	7.0-7.9
2K	n.d.
2L	n.d.
2M	n.d.
2N	≥9
2O	n.d.
2P	n.d.
2Q	n.d.
2R	n.d.
2S	n.d.
2T	≥9
2U	≥9
2V	≥9
2W	
3A	≥9
3B	n.d.
3C	n.d.
3D	≥9
4	8.0-8.9
5-1	≥9
5-2	n.d.

Ej.	pK _i
5-13	≥9
5-14	≥9
5-15	≥9
5-16	n.d.
5-17	≥9
6A	≥9
6B	n.d.
7A	n.d.
7B	≥9
8-1	n.d.
8-2	≥9
8-3	≥9
8-4	8.0-8.9
8-5	8.0-8.9
8-6	7.0-7.9
9A	8.0-8.9
9B	n.d.
10	8.0-8.9
11-1	8.0-8.9
11-2	≥9
11-3	7.0-7.9
11-4	8.0-8.9
12	7.0-7.9
13	8.0-8.9
14A	≥9
14B	n.d.
14C	8.0-8.9
14D	n.d.
14E	n.d.
14F	8.0-8.9

Ej.	pK _i
5-3	n.d.
5-4	n.d.
5-5	≥9
5-6	n.d.
5-7	n.d.
5-8	n.d.
5-9	≥9
5-10	n.d.
5-11	n.d.
5-12	n.d.

Ej.	pK _i
14G	n.d.
14H	n.d.
14I	n.d.
14J	n.d.
14K	n.d.
14L	n.d.
15	7.0-7.9
16	8.0-8.9

n.d. = no determinado

ENSAYO 2Ensayo farmacodinámico (FD) de la actividad del ECA y de la NEP en ratas anestesiadas

5 Se anestesian ratas Sprague Dawley macho normotensas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, se canulan los catéteres de la vena yugular, de la arteria carótida (tubo de PE 50) y de la vejiga (tubo abocardado de PE 50) y se practica una traqueotomía (aguja de teflón calibre 14) para facilitar la respiración espontánea. Después los animales se dejan en un periodo de estabilización de 60 minutos, durante el cual se mantienen continuamente infundidos con 5 ml/kg/h de suero fisiológico (0,9%) para mantenerlos hidratados y garantizar la producción de orina.

10 Durante todo el ensayo se mantiene la temperatura corporal mediante una almohadilla calefactora. Al terminar el periodo de estabilización de 60 minutos se administran a los animales por vía intravenosa (i.v.) dos dosis de Angl (1,0 mg/kg, para la actividad inhibidora del ECA) separadas 15 minutos una de otra. Pasados 15 minutos desde la segunda dosis de Angl, los animales se tratan con vehículo o con compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales se tratan adicionalmente con una inyección i.v. de un bolo de péptido natriurético atrial (PNA, 30 mg/kg). La recogida de orina (en tubos Eppendorf tarados) se inicia inmediatamente tras el tratamiento con PNA y continúa durante 60 minutos. A los 30 y 60 minutos del inicio de la recogida de orina los animales se estimulan de nuevo con Angl. Se realizan mediciones de la presión sanguínea mediante el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelan a -20°C hasta utilizarlas en el ensayo GMPc. Las concentraciones de GMPc en la orina se determinan mediante un inmunoensayo enzimático, utilizando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, nº de cat. 901-013). El volumen de orina se mide gravimétricamente. La producción urinaria de GMPc se calcula multiplicando la producción de orina por la concentración de GMPc en la orina. La inhibición del ECA se valora cuantificando el % de inhibición de la respuesta presora de la Angl. La inhibición de la NEP se valora cuantificando la potenciación del aumento de la producción urinaria de GMPc inducida por PNA.

ENSAYO 3Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo de hipertensión consciente REH

30 Ratas espontáneamente hipertensas (REH, de 14-20 semanas de edad) se dejan aclimatar durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo, con libre acceso a comida y agua. Para registrar la presión sanguínea se implantan quirúrgicamente a estos animales unos pequeños radiotransmisores para roedores (unidad telemétrica; modelos DSI TA11PA-C40 o C50-PXT, Data Science Inc., USA). La punta del catéter conectada al transmisor se inserta en la aorta descendiente por encima de la bifurcación ilíaca y se fija en su sitio con tejido adhesivo. El transmisor se mantiene intraperitonealmente fijado a la pared abdominal y la incisión abdominal se cierra con una sutura no absorbible. La piel exterior se cierra con sutura y grapas. Los animales se dejan recuperar con cuidados postoperatorios adecuados. El día del ensayo, los animales dentro de sus jaulas se colocan encima de las unidades del receptor telemétrico para aclimatarlos al entorno de la prueba y registrar la línea base. Transcurridas al menos 2 horas se mide la línea base, luego se administra a los animales una dosis de vehículo o de compuesto de ensayo y hasta las 24 horas posteriores a la dosificación se mide la presión sanguínea. Los datos se registran continuamente mientras dura el estudio, usando el programa Notocord (Kalamazoo, MI), y se guardan como señales electrónicas digitales. Los parámetros medidos son la presión sanguínea (sistólica, diastólica y presión arterial media) y el ritmo cardíaco.

ENSAYO 4Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo consciente de ratas hipertensas por sal DOCA

50 Se dejan aclimatar ratas CD (macho, adultas, 200-300 gramos, Charles River Laboratory, USA) durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo, antes de someterlas a una dieta rica en sal. Una semana después del inicio de la dieta rica en sal (8% en la comida o 1% de NaCl en el agua potable) se implanta subcutáneamente un gránulo de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (100 mg, 90 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) y se lleva a cabo una nefrectomía unilateral. En este momento también se implantan quirúrgicamente a los animales unos pequeños radiotransmisores de roedores para medir la presión sanguínea (para detalles véase el ensayo 3). Los animales se dejan recuperar con cuidados postoperatorios apropiados. El diseño del estudio, el registro de los datos y los parámetros medidos son análogos a los descritos en el ensayo 3.

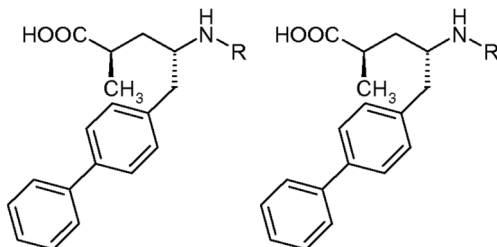
ENSAYO 5Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo de hipertensión consciente con ratas Dahl/SS

60 Se dejan aclimatar ratas Dahl macho sensibles a la sal (Dahl/SS, 6-7 semanas de edad, procedentes de Charles River Laboratory, USA) durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo, antes de someterlas a una dieta de 8% de NaCl (TD.92012, Harlan, USA); luego se les implantan quirúrgicamente pequeños radiotransmisores de roedores para medir la presión sanguínea (para detalles véase el ensayo 3). Los animales se dejan recuperar con cuidados postoperatorios apropiados. Al cabo de aproximadamente 4 a 5 semanas desde el inicio de la dieta rica en sal cabe esperar que estos animales se hayan vuelto hipertensos. Una vez confirmado el nivel de hipertensión, estos

animales se utilizan para el estudio, continuando con la dieta rica en sal para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, el registro de los datos y los parámetros medidos son análogos a los descritos en el ensayo 3.

EJEMPLO COMPARATIVO 1

5



Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(oxalil-amino)-pentanoico (compuesto comparativo A; R = -C(O)-COOH)

10 Se mezcló (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoato de etilo (sal de HCl; 527 mg, 0,2 mmoles) y cloruro de etil oxalilo (18,4 µl, 1,1 eq.) con DIPEA (52,2 µl, 0,3 mmoles) en DMF (0,3 ml)/DCM (0,3 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOH (750 µl) y NaOH acuoso 1 M (750 µl) y se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto comparativo A (11,2 mg, 100% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₁NO₅ 356,14; encontrado 356,2.

15

Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoico (compuesto comparativo B; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

20 Se mezcló (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoato de etilo (sal de Na; 400 mg, 923 µmoles) con EtOH (7 ml, 0,1 moles); luego se añadió THF (6 ml, 0,1 moles), NaOH acuoso 1 M (2,8 ml, 2,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa (10-60% de MeCN:agua con 0,5% de TFA) para obtener el compuesto comparativo B (150 mg, 97% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅NO₅ 384,17; encontrado 384,6.

25

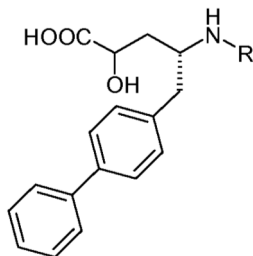
Los compuestos comparativos A y B se comprobaron del modo descrito en el ensayo 1 y se encontró que tenían los siguientes valores pK_i de la NEP humana:

Compuesto	R	pK _i
Compuesto comparativo A	-C(O)-COOH	8,2
Compuesto comparativo B	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	8,2

30 Los datos demuestran que los compuestos comparativos A y B tienen los mismos valores de pK_i para la inhibición de la NEP.

EJEMPLO COMPARATIVO 2

35



Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-(2-carboxiacetil-amino)-2-hidroxipentanoico (compuesto comparativo C; R = -C(O)-CH₂-COOH)

40 Se mezcló (R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoato de etilo (sal de HCl; 60,3 mg, 0,2 mmoles) y cloruro de metil malonilo (21 µl, 0,2 mmoles) con DIPEA (84 µl, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (1 hora). Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y NaOH 10 N (250 µl) y se agitó a 60°C hasta completar la reacción (1 hora). Se añadió ácido acético glacial (250 µl) y el producto se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto comparativo C (6,3 mg, 98% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₁NO₆ 372,14; encontrado 372,2.

45

Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-hidroxipentanoico (compuesto comparativo D; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

5 Se mezcló (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoato de etilo (sal de HCl; 60,3 mg, 0,2 mmoles) y cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (24 µl, 0,2 mmoles) con DIPEA (84 µl, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (1 hora). Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y NaOH 10 N (250 µl) y se agitó a 60°C hasta completar la reacción (1 hora). Se añadió ácido acético glacial (250 µl) y el producto se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo D (8,0 mg, 100% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO₆ 386,15; encontrado 386,2.

Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-(4-carboxibutirilamino)-2-hidroxipentanoico (compuesto comparativo E; R = -C(OHCH₂)₃-COOH)

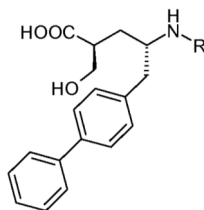
15 Se mezcló (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoato de etilo (sal de HCl; 60,3 mg, 0,2 mmoles) y 5-cloro-5-oxovalerato de metilo (31,7 mg, 0,2 mmoles) con DIPEA (84 µl, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (1 hora). Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y NaOH 10 N (250 µl) y se agitó a 60°C hasta completar la reacción (1 hora). Se añadió ácido acético glacial (250 µl) y el producto se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo E (8,7 mg, 100% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅NO₆ 400,17; encontrado 400,2.

25 El compuesto del ejemplo 1 y los compuestos comparativos C, D y E se comprobaron del modo descrito en el ensayo 1 y se encontró que tenían los siguientes valores pK_i de la NEP humana:

Compuesto	R	pK _i
Ejemplo 1	-C(O)-COOH	7,9
Compuesto comparativo C	-C(O)-CH ₂ -COOH	6,7
Compuesto comparativo D	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	7,4
Compuesto comparativo E	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	7,3

Los datos demuestran que el compuesto del ejemplo 1 actuó con mayor potencia sobre la NEP que los compuestos comparativos C, D y E.

30 EJEMPLO COMPARATIVO 3



Ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-4-(2-carboxi-acetilamino)-2-hidroximetilpentanoico (compuesto comparativo F; R = -C(O)-CH₂-COOH)

35 Se disolvió ácido (*2S,4S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoico (sal de HCl; 5 mg, 10 µmoles) en NaOH acuoso 1 M (119 µl, 119 µmoles) y se añadió lentamente a una solución de cloruro de metil malonilo (1,9 µl, 18 µmoles) y MeCN (0,5 ml, 10 mmoles). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (durante la noche) y el producto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo F (1,0 mg, 95% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO₆ 386,15; encontrado 386,1.

Ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-hidroximetilpentanoico (compuesto comparativo G; R = -C(OHCH₂)₂-COOH)

45 Se disolvió ácido (*2S,4S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoico (sal de HCl; 5 mg, 10 µmoles) en NaOH acuoso 1 M (119 µl, 119 µmoles) y se añadió lentamente a una disolución de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (2,2 µl, 18 µmoles) y MeCN (0,5 ml, 10 mmoles). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente hasta completar la reacción (durante la noche) y el producto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo G (3,4 mg, 95% de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅NO₆ 400,17; encontrado 400,3.

50 Ácido (*2S,4S*)-5-bifenil-4-il-4-(4-carboxi-bitirilamino)-2-hidroximetilpentanoico (compuesto comparativo H; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

Se disolvió ácido (*2S,4S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-pentanoico (sal de HCl; 5 mg, 10 µmoles) en NaOH

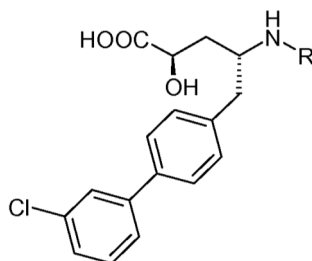
acuoso 1 M (119 μ l, 119 μ moles) y se añadió lentamente a una disolución de 5-cloro-5-oxovalerato de metilo (2,5 μ l, 18 μ moles) y MeCN (0,5 ml, 10 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción (durante la noche) y el producto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo H (3,0 mg, 95% de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{27}NO_6$ 414,18; encontrado 414,7.

5 El compuesto del ejemplo 5A y los compuestos comparativos F, G y H se comprobaron del modo descrito en el ensayo 1 y se encontró que tenían los siguientes valores pK_i de la NEP humana:

Compuesto	R	pK_i
Ejemplo 5A	-C(O)-COOH	9,2
Compuesto comparativo F	-C(O)-CH ₂ -COOH	8,2
Compuesto comparativo G	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	9
Compuesto comparativo H	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	8,6

10 Los datos indican que el compuesto del ejemplo 5A actuó con mayor potencia sobre la NEP que los compuestos comparativos F, G y H.

EJEMPLO COMPARATIVO 4



15 Ácido (2R,4R)-4-(2-carboxi-acetilamino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (compuesto comparativo I; R = -C(O)-CH₂-COOH)

20 Se añadió cloruro de metil malonilo (18,5 μ l, 172 μ moles) a una solución de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (50,0 mg, 144 μ moles) y DIPEA (75,1 μ l, 431 μ moles) en DCM (1,5 ml, 23,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la mezcla se concentró para dar un líquido amarillo. Se añadió gota a gota LiOH acuoso 1 M (719 μ l, 719 μ moles) al aceite y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en AcOH (1,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo I (2,0 mg, 100% de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{20}ClNO_6$ 406,10; encontrado 406,1.

25 Ácido (2R,4R)-4-(3-Carboxi-propionilamino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (compuesto comparativo J; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

30 Se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (21,2 μ l, 172 μ moles) a una solución de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (50,0 mg, 144 μ moles) y DIPEA (75,1 μ l, 431 μ moles) en DCM (1,5 ml, 23,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la mezcla se concentró para dar un líquido amarillo. Se añadió gota a gota LiOH acuoso 1 M (719 μ l, 719 μ moles) al aceite y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en AcOH (1,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo J (31,1 mg, 100% de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}ClNO_6$ 420,11; encontrado 420,2.

35 Ácido (2R,4R)-4-(4-carboxi-butirilamino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (compuesto comparativo K; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

40 Se añadió 5-cloro-5-oxovalerato de metilo (23,8 μ l, 172 μ moles) a una solución de (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoato de etilo (50,0 mg, 144 μ moles) y DIPEA (75,1 μ l, 431 μ moles) en DCM (1,5 ml, 23,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la mezcla se concentró para dar un líquido amarillo. Se añadió gota a gota LiOH acuoso 1 M (719 μ l, 719 μ moles) al aceite y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en AcOH (1,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto comparativo K (29,2 mg, 100% de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}ClNO_6$ 434,13; encontrado 434,2.

50

ES 2 625 628 T3

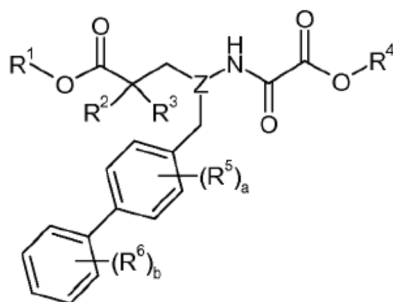
El compuesto del ejemplo 2A y los compuestos comparativos I, J y K se comprobaron del modo descrito en el ensayo 1 y se encontró que tenían los siguientes valores pK_i de la NEP humana:

Compuesto	R	pK_i
Ejemplo 2A	-C(O)-COOH	9,7
Compuesto comparativo I	-C(O)-CH ₂ -COOH	8,4
Compuesto comparativo J	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	9,5
Compuesto comparativo K	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	9,3

- 5 Los datos indican que el compuesto del ejemplo 2A actuó con mayor potencia sobre la NEP que los compuestos comparativos I, J y K.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

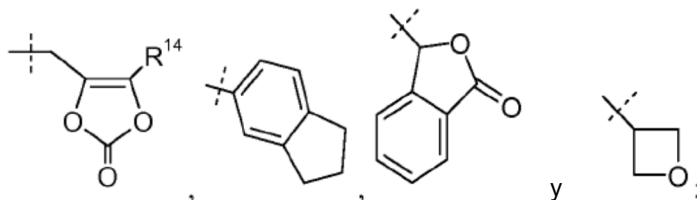


(I)

5

donde:

10 R^1 se escoge entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



15 R^{10} se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹¹R¹², -CH(R¹⁵)-NH₂, -CH(R¹⁵)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹¹ y R¹² están independientemente elegidos entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R¹¹ y R¹² están tomados conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R¹³ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹¹R¹²; y R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilen C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; R¹⁵ es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo;

20 R^2 es -OR²¹ o -CH₂OR²¹; y R³ es H o -CH₃; donde R²¹ es H, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-CH(R²²)-NH₂, -C(O)-CH(R²²)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o -P(O)(OR²³)₂; R²² es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo; R²³ es H, -alquilo C₁₋₆ o fenilo; o

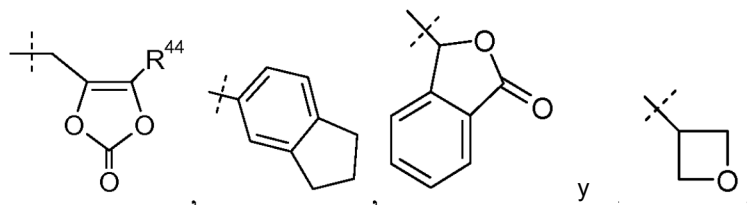
25 R^2 se toma junto con R¹ para formar -OCR¹⁵R¹⁶- o -CH₂₀-CR¹⁵R¹⁶-, y R³ se elige entre H y -CH₃, donde R¹⁵ y R¹⁶ están escogidos independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁵ y R¹⁶ están tomados conjuntamente para formar =O; o

R^2 se toma junto con R³ para formar -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-; o

R² y R³ son ambos -CH₃;

Z se elige entre -CH- y -N-;

30 R^4 se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquilen C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquilen C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



35 R^{40} se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR⁴¹R⁴², -CH(R⁴⁵)-NH₂, -CH(R⁴⁵)-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R⁴¹ y R⁴² están independientemente elegidos entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R⁴¹ y R⁴² están tomados conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R⁴³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴²; y R⁴⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilen C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀; R⁴⁵ es H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo o bencilo;

40 a es 0 o 1; R⁵ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

b es 0 o un número entero de 1 hasta 3; cada R⁶ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CN y -CF₃;

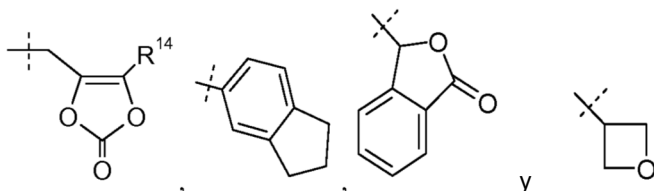
donde cada grupo alquilo en R¹ y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; y

donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo;
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R¹ es H.

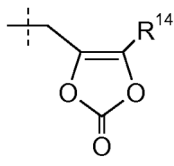
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R¹ se selecciona entre -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolino, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,

10



o R¹ se toma junto con R² para formar -OCR¹⁵R¹⁶ - o -CH₂₀-CR¹⁵R¹⁶ -.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, y

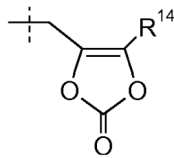


20

donde R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es -CH(CH₃)₂; y cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el cual R¹ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃ y

25



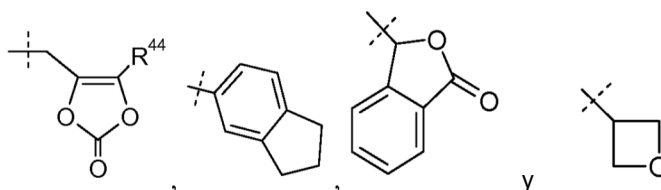
donde R¹⁴ es -CH₃.

30 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R² es -OR²¹, R³ es H y R²¹ es H; o R² es -OR²¹, R³ es -CH₃ y R²¹ es H; o R² es -CH₂OR²¹, R³ es H y R²¹ es H; o R² es -CH₂OR²¹, R³ es -CH₃ y R²¹ es H.

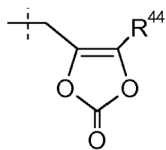
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R⁴ es H.

35 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R⁴ se selecciona entre -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -alquilen C₁₋₃-O-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquilen C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquilen C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquilen C₀₋₆-morfolino, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,

40

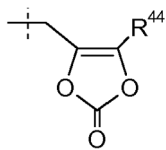


9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R^4 se escoge entre H, -alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-3} -O-alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-3} -O-arilo C_{6-10} , - $[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ y



5 donde R^{44} es -alquilo C_{1-6} y cada grupo alquilo en R^4 está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual R^1 se escoge entre H, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2-O$ -fenilo, $-(CH_2)_2OCH_3$ y



donde R^{44} es $-CH_3$.

15 11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual a es 0, o a es 1 y R^5 es halo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el cual b 0, o b es 1 y R^6 es halo, o b es 2 y cada R^6 se elige independientemente entre halo y $-CH_3$.

20 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual

a es 0 y b es 0; o

a es 0, b es 1 y R^6 es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro; o

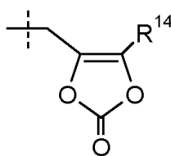
a es 0, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro, 5'-cloro o 2'-metilo, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; o

25 a es 1, R^5 es 3-cloro y b es 0; o

a es 1, R^5 es 3-cloro, b es 1 y R^6 es 3'-cloro; o

a es 1, R^5 es 3-cloro, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro, 5'-cloro.

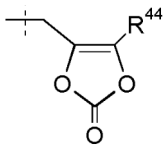
30 14. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^2 es $-OR^{21}$, R^3 es H y R^{21} es H; R^1 se elige entre H, -alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-6} -OC(O) R^{10} , y



35 donde R^{10} es -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $-CH[R^{15}]-NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} ; R^{14} es -alquilo C_{1-6} ; R^{15} es $-CH(CH_3)_2$ y cada grupo alquilo en R^1 está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor;

Z se elige entre -CH- y -N-;

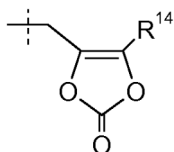
R^4 se elige entre H, -alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-3} -O-alquilo C_{1-8} , -alquilen C_{1-3} -O-arilo C_{6-10} , - $[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ y



40 donde R^{44} es -alquilo C_{1-6} ; y cada grupo alquilo en R^4 está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; a es 0 y b es 0; o a es 0, b es 1 y R^6 es halo; o a es 0, b es 2 y un R^6 es halo y el otro R^6 es halo o $-CH_3$; o a es 1, R^5 es halo y b es 0; o a es 1, R^5 es halo, b es 1 y R^6 es halo; o a es 1, R^5 es halo, b es 2 y cada R^6 es halo; y donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos $-CH_3$.

45

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual R¹ se escoge entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-CH₃, y

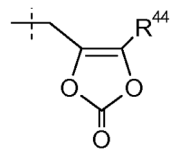


5

donde R¹⁴ es -CH₃;

R⁴ se elige entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -(CH₂)₃-O-CH₂CH₃, -(CH₂)₂-O-fenilo, -(CH₂)₂OCH₃ y

10



donde R⁴⁴ es -CH₃; y

a es 0 y b es 0; o a es 0, b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro; o a es 0, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro, 5'-cloro o 2'-metilo, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro y b es 0; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 1 y R⁶ es 3'-cloro; o a es 1, R⁵ es 3-cloro, b es 2 y R⁶ es 2'-fluoro, 5'-cloro.

15

16. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R² es -OR²¹, R³ es -CH₃ y R²¹ es H; R¹ es H o -alquilo C₁₋₈; Z es -N-; R⁴ es H o -alquilo C₁₋₈; y a y b son 0.

20

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual R¹ y R⁴ son H.

18. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R² es -CH₂OR²¹, R³ es H y R²¹ es H; R¹ es H o -alquilo C₁₋₈; Z es -CH-; R⁴ es H o -alquilo C₁₋₈; a es 0 o a es 1 y R⁵ es halo; b es 0 o b es 1 o 2 y R⁶ es halo; y donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos -CH₃.

25

19. El compuesto de la reivindicación 18, en el cual R¹ es H, -CH₂CH₃ o -(CH₂)₃CH₃; R⁴ es H; a es 0 o a es 1 y R⁵ es 3-cloro; b es 0 o b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro, o 4'-fluoro.

30

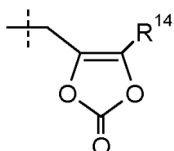
20. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R² es -CH₂OR²¹, R³ es -CH₃ y R²¹ es H; R¹ es H o -alquilo C₁₋₈; Z es -CH-; R⁴ es H o -alquilo C₁₋₈; a es 0 y b es 0, o b es 1 y R⁶ es halo.

35

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el cual R¹ es H o -CH₂CH₃; R⁴ es H o -CH₂CH(CH₃)₂; y b es 0 o b es 1 y R⁶ es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro.

40

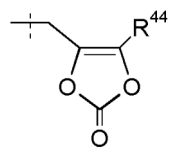
22. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈; -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰ y



45

donde R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -CH[R¹⁵]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es -alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es -CH(CH₃)₂ y cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor;

R⁴ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-O-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃ y



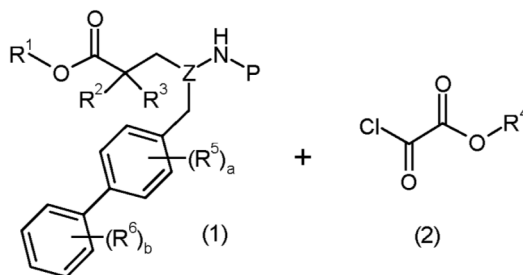
50

donde R^{4a} es -alquilo C_{1-6} ; y cada grupo alquilo en R^4 está opcionalmente sustituido con 1 hasta 8 átomos de flúor; a es 0 y b es 0; o a es 0, b es 1 y R^6 es 2'-fluoro, 3'-fluoro, 3'-cloro o 4'-fluoro; o a es 0, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro, 5'-cloro o 2'-metilo, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; o a es 1, R^5 es 3-cloro y b es 0; o a es 1, R^5 es 3-cloro, b es 1 y R^6 es 3'-cloro; o a es 1, R^5 es 3-cloro, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro, 5'-cloro; y

5 donde el conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos $-CH_3$.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el cual R^2 es $-OR^{21}$ o $-CH_2OR^{21}$, y R^3 es H o $-CH_3$; donde R^{21} es H.

10 24. Proceso para preparar un compuesto como el de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, el cual comprende la etapa de acoplamiento de un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2:



15 para producir un compuesto de la fórmula I, en el cual R^1-R^6 , a y b son como se han definido en la reivindicación 1 y P se elige entre H y un grupo amino-protector escogido entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y además el proceso incluye la desprotección del compuesto de la fórmula 1 cuando P es un grupo amino-protector.

20 25. Composición farmacéutica que contiene un compuesto como el de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y además opcionalmente un agente terapéutico seleccionado entre antagonistas de los receptores de adenosina, antagonistas de los receptores adrenérgicos α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas duales de receptores adrenérgicos β y del receptor α_1 , rompedores de los productos finales de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina e inhibidores duales del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina, activadores y estimulantes del enzima convertidor de angiotensina 2, vacunas contra la angiotensina-II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de los receptores AT_1 e inhibidores duales de los antagonistas de los receptores AT_1 y de la neprilisina y bloqueadores multifuncionales de los receptores de angiotensina, antagonistas de los receptores de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores del enzima convertidor 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 reabsorción de monoaminas, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, agonistas de los receptores opiáceos, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores de vasopresina, y combinaciones de ellos.

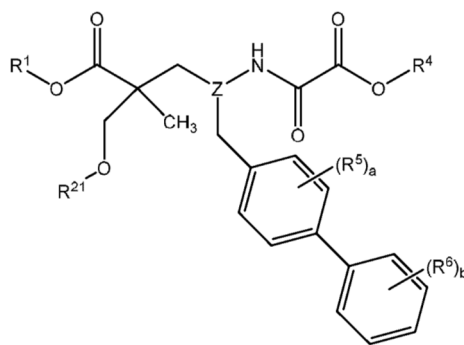
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en la cual el agente terapéutico es un antagonista de los receptores AT_1 .

27. Un compuesto como el de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para uso terapéutico.

28. Un compuesto como el de la reivindicación 27 para el tratamiento de la hipertensión, del fallo cardíaco o de la enfermedad renal.

29. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

50



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 5 30. El compuesto de la reivindicación 29, en el cual R^1 es H.
31. El compuesto de la reivindicación 29, en el cual R^4 es -alquilo C_{1-8} .
32. El compuesto de la reivindicación 29, en el cual R^{21} es H.
- 10 33. El compuesto de la reivindicación 29, en el cual Z es -CH-.
34. El compuesto de la reivindicación 29, en el cual a es 0.
- 15 35. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metil-4-(oxalilamino)pentanoico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.