SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-165097- -00000-0000
Fecha: 2011-11-30 16:55:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 309
Act. 411 PRESENTACION Folios: 310

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS AMINOBUTÍRICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de noviembre de 2011

P2011/000199

OLARTEM

OLARTE MOURE & ASC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-165097- -00000-0000
Fecha: 2011-11-30 16:55:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 309
Act. 411 PRESENTACION Folios: 310

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000199**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/057213 Fecha Mayo 26, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/136474 Fecha Diciembre 02, 2010

(6) **Título (54)** **DERIVADOS AMINOBUTÍRICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA.**

Clasificación Internacional (51) C07C 233/45.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 28, 2009	61/181,753
US	Noviembre 20, 2009	61/263,141
US	Abril 16, 2010	61/324,938

(9) **Comprobante de pago No.** 11- **Fecha** Noviembre de 2011

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. VER EXP No. 08-102.832
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. DECLARACION REGLA 4.17.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/057213

Gary Mark COPPOLA
18 Aldersgate Circle, Budd Lake,
New Jersey 07828,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Yuki IWAKI
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 400 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Japonesa

Rajeshri Ganesh KARKI
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

Toshio KAWANAMI
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Japonesa

Gary Michael KSANDER
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Muneto MOGI
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Japonesa

Robert SUN
Novartis Institutes for BioMedical
Reserach Inc., 100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 115953

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2011 - 14:40:25

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396074	29/11/2011	4.599.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-165097- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:55:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 309

Act. 411 PRESENTACION Folios: 310

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 28. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. P-0491 13'154
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from COPPOLA, Gary Mark to NOVARTIS AG, dated 21 April 2010 (21.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from IWAKI, Yuki to NOVARTIS AG, dated 23 April 2010 (23.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KARKI, Rajeshri Ganesh to NOVARTIS AG, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KAWANAMI, Toshio to NOVARTIS AG, dated 23 April 2010 (23.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KSANDER, Gary Michael to NOVARTIS AG, dated 23 April 2010 (23.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MOGI, Muneto to NOVARTIS AG, dated 23 April 2010 (23.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SUN, Robert to NOVARTIS AG, dated 23 April 2010 (23.04.2010)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 December 2010 (02.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/136474 A3

(51) International Patent Classification:
C07C 233/45 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
C07C 233/57 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
C07C 233/64 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/057213

(22) International Filing Date:
26 May 2010 (26.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/181,753	28 May 2009 (28.05.2009)	US
61/263,141	20 November 2009 (20.11.2009)	US
61/324,938	16 April 2010 (16.04.2010)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COPPOLA, Gary Mark** [US/US]; 18 Aldersgate Circle, Budd Lake, New Jersey 07828 (US). **IWAKI, Yuki** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KARKI, Rajeshri Ganesh** [IN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KAWANAMI, Toshio** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KSANDER, Gary Michael** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **MOGI, Muneto** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **SUN, Robert** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

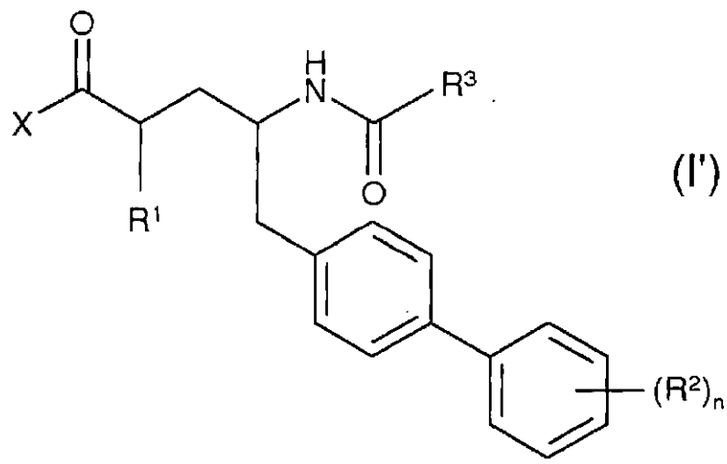
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED AMINOBUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS



(I')

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, X and n are defined herein. The invention also relates to a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

WO 2010/136474 A3

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
20 January 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C233/45 C07C233/57 C07C233/64 A61K31/166 A61K31/165
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 217 996 A (KSANDER GARY [US]) 8 June 1993 (1993-06-08) column 1, lines 14-65; column 6, lines 18-66 ----	1-19
A	KSANDER G M ET AL: "DICARBOXYLIC ACID DIPEPTIDE NEUTRAL ENDOPEPTIDASE INHIBITORS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 10, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 1689-1700, XP002340280, Table 3 ----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 November 2010	07/12/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Grammenoudi, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/057213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5217996 A	08-06-1993	AU 666902 B2	29-02-1996
		AU 3184293 A	29-07-1993
		CA 2087652 A1	23-07-1993
		EP 0555175 A1	11-08-1993
		FI 930195 A	23-07-1993
		HU 63376 A2	30-08-1993
		JP 5310664 A	22-11-1993
		NO 930193 A	23-07-1993
		NZ 245716 A	26-07-1995
		US 5354892 A	11-10-1994
		ZA 9300421 A	22-07-1993

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 December 2010 (02.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/136474 A2

(51) International Patent Classification:
C07C 233/45 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/057213

(22) International Filing Date:
26 May 2010 (26.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/181,753	28 May 2009 (28.05.2009)	US
61/263,141	20 November 2009 (20.11.2009)	US
61/324,938	16 April 2010 (16.04.2010)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COPPOLA, Gary Mark** [US/US]; 18 Aldersgate Circle, Budd Lake, New Jersey 07828 (US). **IWAKI, Yuki** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KARKI, Rajeshri Ganesh** [IN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KAWANAMI, Toshio** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KSANDER, Gary Michael** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **MOGI, Muneto** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **SUN, Robert** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

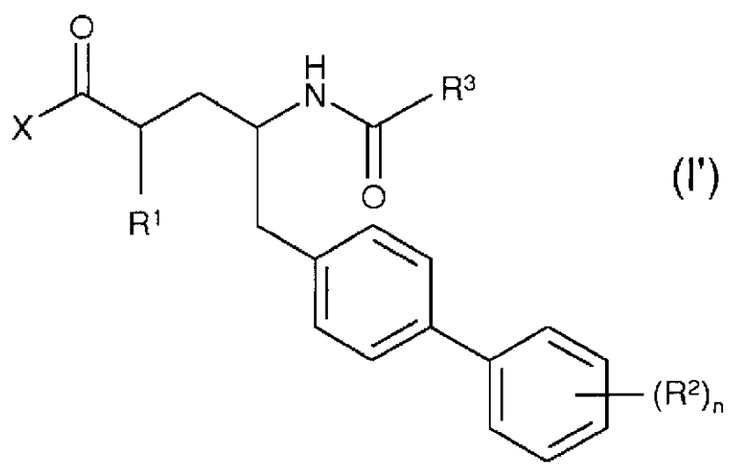
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED AMINOBUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS



(I')

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, X and n are defined herein. The invention also relates to a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

WO 2010/136474 A2

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

SUBSTITUTED AMINOBUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION:

Endogenous atrial natriuretic peptides (ANP), also called atrial natriuretic factors (ANF) have diuretic, natriuretic and vasorelaxant functions in mammals. The natural ANF peptides is metabolically inactivated, in particular by a degrading enzyme which has been recognized to correspond to the enzyme neutral endopeptidase (NEP) EC 3.4.24.11, also responsible for *e.g.* the metabolic inactivation of enkephalins.

Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11; enkephalinase; atriopeptidase; NEP) is a zinc-containing metalloprotease that cleaves a variety of peptide substrates on the amino side of hydrophobic residues [see *Pharmacol Rev*, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Substrates for this enzyme include, but are not limited to, atrial natriuretic peptide (ANP, also known as ANF), brain natriuretic peptide (BNP), met- and leu-enkephalin, bradykinin, neurokinin A, endothelin-1 and substance P. ANP is a potent vasorelaxant and natriuretic agent [see *J Hypertens*, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. Infusion of ANP in normal subjects resulted in a reproducible, marked enhancement of natriuresis and diuresis, including increases in fractional excretion of sodium, urinary flow rate and glomerular filtration rate [see *J Clin Pharmacol*, Vol. 27, p. 927 (1987)]. However, ANP has a short half-life in circulation, and NEP in kidney cortex membranes has been shown to be the major enzyme responsible for degrading this peptide [see *Peptides*, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Thus, inhibitors of NEP (neutral endopeptidase inhibitors, NEPi) should increase plasma levels of ANP and, hence, are expected to induce natriuretic and diuretic effects.

This enzyme is involved in the breakdown of several bioactive oligopeptides, cleaving peptide bonds on the amino side of hydrophobic amino acid residues. The peptides metabolised include atrial natriuretic peptides (ANP), bombesin, bradykinin, calcitonin gene-related peptide, endothelins, enkephalins, neurotensin, substance P and vasoactive intestinal peptide. Some of these peptides have potent vasodilatory and neurohormone functions, diuretic and natriuretic activity or mediate behaviour effects.

SUMMARY OF THE INVENTION:

The aim of the present invention is to provide novel compounds which are useful as neutral endopeptidase inhibitors, e.g. as inhibitors of the ANF-degrading enzyme in

mammals, so as to prolong and potentiate the diuretic, natriuretic and vasodilator properties of ANF in mammals, by inhibiting the degradation thereof to less active metabolites.

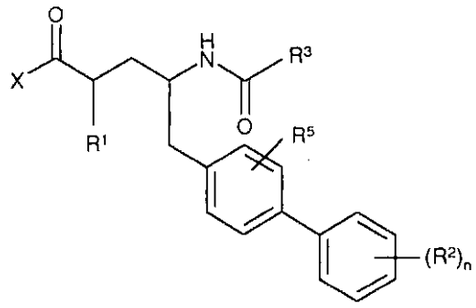
The compounds of this invention are thus particularly useful for the treatment of conditions and disorders responsive to the inhibition of neutral endopeptidase (NEP) EC 3.4.24.11.

Thus, the compounds of the invention, by inhibiting the neutral endopeptidase EC.3.4.24.11, can potentiate the biological effects of bioactive peptides. Thus, in particular the compounds have utility in the treatment of a number of disorders, including hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency (diabetic or non-diabetic), renal failure (including edema and salt retension), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertention, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis,atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), Pulmonary Arterial hypertension, renal failure (including edema and salt retension), cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism (primary and secondary) and hypercalciuria, ascites. In addition, because of their ability to potentiate the effects of ANF the compounds have utility in the treatment of glaucoma. As a further result of their ability to inhibit the neutral endopeptidase E.C.3.4.24.11 the compounds of the invention may have activity in other therapeutic areas including for example the treatment of menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders (especially male and female infertility, polycystic ovarian syndrome, implantation failure). Also the compounds of the invention should treat asthma, obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders such as depression and psychotic condition such as dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhea and irritable bowel syndrome), wound healing (especially diabetic and venous ulcers and pressure sores), septic shock, the modulation of gastric acid secretion, the treatment of hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic complications and athereosclerosis, male and female sexual

dysfunction. In a preferred embodiment the compounds of the invention are useful in the treatment of cardiovascular disorders.

The invention pertains to the compounds, methods for using them, and uses thereof as described herein. Examples of compounds of the invention include the compounds according to anyone of Formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the compounds of the examples.

The invention therefore provides a compound of the formula (I'):



Formula I'

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is C_{1-7}alkyl;

for each occurrence, **R^2** is independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl; wherein R^b and R^c for each occurrence, are independently H or C_{1-7}alkyl;

R^3 is $A^1C(O)X^1$ or A^2-R^4;

R^4 is C_{6-10}aryl or a heteroaryl, which can be monocyclic or bicyclic and which can be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, hydroxy-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, nitro, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, C_{2-7}alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl, -C(O)C_{1-7}alkyl , -NHS(O)$_2$-C_{1-7}alkyl, -SO_2C_{1-7}alkyl and benzyl;

R^5 is H, halo, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl or halo-C_{1-7}akyl; and

X and **X^1** are independently OH, -O-C_{1-7}alkyl, $-NR^bR^c$, -NHS(O)$_2$-C_{1-7}alkyl, -NHS(O)$_2$-benzyl or -O-C_{6-10}aryl; wherein alkyl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH- C_{1-6}alkyl, and -C(O)N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

A^1 is a bond or a linear C_{1-4}alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7} alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl; or

A^1 is a linear or branched C_{2-6}alkenylene; or

A^1 is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; and A^1 is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurrence, is independently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$; or

A^1 is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$; or

A^1 is -C_{1-4}alkylene-C_{6-10}-aryl-, -C_{1-4}alkylene-heteroaryl- or -C_{1-4}alkylene-heterocyclyl-, wherein **A**^{1} may be in either direction; and

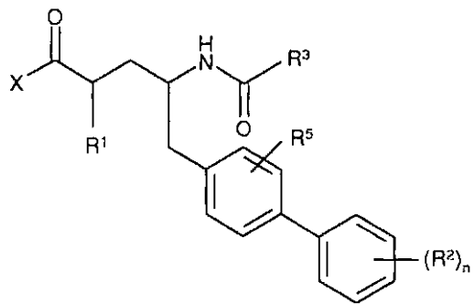
A^2 is a bond or a linear or branched C_{1-7}alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, O-Acetate and C_{3-7}cycloalkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

wherein each heteroaryl is a monocyclic or bicyclic aromatic ring comprising 5-10 ring atoms selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and

each heterocyclyl is a monocyclic saturated or partially saturated but non-aromatic moiety comprising 4-7 ring atoms selected from carbon atoms and 1-5 heteroatoms, wherein each heteroatom of a heteroaryl or a heterocyclyl is independently selected from O, N and S.

The invention therefore provides a compound of the formula (I):



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is C_{1-7}alkyl;

for each occurrence, **R^2** is independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl; wherein R^b and R^c for each occurrence, are independently H or C_{1-7}alkyl;

R^3 is $A^1C(O)X^1$ or A^2-R^4;

R^4 is C_{6-10}aryl or a heteroaryl, which can be monocyclic or bicyclic and which can be optionally substituted with hydroxy, hydroxy-C_{1-7}alkyl, nitro, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl, -$NHS(O)_2$-C_{1-7}alkyl, -SO_2 C_{1-7}alkyl or benzyl;

R^5 is H, halo, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl or halo-C_{1-7}akyl; and

X and **X^1** are independently OH, -O-C_{1-7}alkyl or NR^bR^c, -O- C_{6-10}aryl; wherein alkyl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $C(O)NH_2$, C(O)NH- C_{1-6}alkyl, and $C(O)N(C_{1-6}alkyl)_2$;

A^1 is a bond, or a linear C_{1-4}alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7} alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl; or

A^1 is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; and A^1 is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurrence, is independently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$; or

A^1 is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$; or

A^1 is -C_{1-4}alkylene-C_{6-10}-aryl-, -C_{1-4}alkylene-heteroaryl- or -C_{1-4}alkylene-heterocyclyl-, wherein A^1 may be in either direction; and

A^2 is a bond or a linear or branched C_{1-7}alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, O-Acetate and C_{3-7}cycloalkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

wherein each heteroaryl is a monocyclic or bicyclic aromatic ring comprising 5-10

ring atoms selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and

each heterocyclyl is a monocyclic saturated or partially saturated but non-aromatic moiety comprising 4-7 ring atoms selected from carbon atoms and 1-5 heteroatoms, wherein each heteroatom of a heteroaryl or a heterocyclyl is independently selected from O, N and S.

In another embodiment, the invention pertains to a method for treating a disorders or diseases responsive to the inhibition of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 (NEP), in a subject in need of such treatment, comprising: administering to the subject an effective amount of a compound according to anyone of Formulae I-VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such that the disorder or disease responsive to the inhibition of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 (NEP) in the subject is treated.

In yet another embodiment, the invention pertains to a method for treating hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency (diabetic or non-diabetic), renal failure (including edema and salt retension), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertention, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis,atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), Pulmonary Arterial hypertension, renal failure (including edema and salt retension), cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism (primary and secondary) and hypercalciuria, ascites, glaucoma, menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders (especially male and female infertility, polycystic ovarian syndrome, implantation failure), asthma, obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders such as depression and psychotic condition such as dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhea and irritable bowel syndrome), wound healing (especially diabetic and venous ulcers and pressure sores), septic shock, gastric acid secretion dysfunction, hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic

complications and atherosclerosis, male and female sexual dysfunction; comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to anyone of Formulae I-VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof such that the subject is treated.

In yet another embodiment, the invention pertains to pharmaceutical compositions, comprising a compound according to anyone of Formulae I-VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

In still another embodiment, the invention pertains to combinations including, a compound according to anyone of Formulae I-VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutical combinations of one or more therapeutically active agents.

In another embodiment, the invention pertains to a method for inhibiting neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 in a subject in need thereof, comprising: administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to anyone of Formulae I-VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such that neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 is inhibited.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds of the Invention

References hereinafter to compounds of Formula I or I' apply equally to compounds according to anyone of Formulae IB to VIC.

References hereinafter to embodiments of the invention apply equally to compounds of Formula I or I' and compounds according to anyone of Formulae IB to VIC, insofar as the embodiments are present.

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

In one embodiment the invention provides a compound of the Formula I or I', or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R^1 is C_{1-7}alkyl;

for each occurrence R^2 is independently C_{1-7}alkyl, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl; wherein R^b and R^c for each occurrence, are independently H or C_{1-7}alkyl;

R^3 is $A^1C(O)X^1$ or A^2-R^4;

R^4 is aryl or a heteroaryl, which can be monocyclic or bicyclic and which can be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl, -$NHS(O)_2$-C_{1-7}alkyl, -SO_2 C_{1-7}alkyl and benzyl;

R^5 is H; and

X and $\mathbf{X^1}$ are independently OH, -O-C_{1-7}alkyl or NR^bR^c;

$\mathbf{A^1}$ is a linear C_{1-4} alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7} alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl; or

$\mathbf{A^1}$ is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; wherein A^1 is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurence, is independently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$; or

$\mathbf{A^1}$ is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$; and

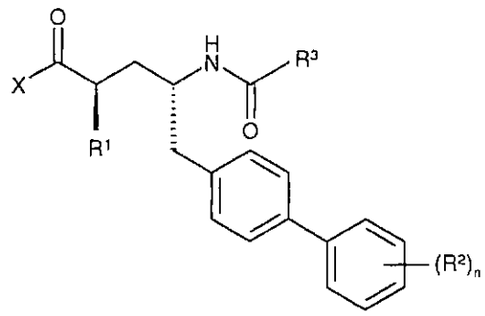
$\mathbf{A^2}$ is a bond or a linear or branched C_{1-7}alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, O-Acetate and C_{3-7}cycloalkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

wherein each heteroaryl is a monocyclic or bicyclic aromatic ring comprising 5-10 ring atoms selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and

each heterocyclyl is a monocyclic saturated or partially saturated but non-aromatic moiety comprising 4-7 ring atoms selected from carbon atoms and 1-5 heteroatoms, wherein each heteroatom of a heteroaryl or heterocyclyl is independently selected from O, N and S.

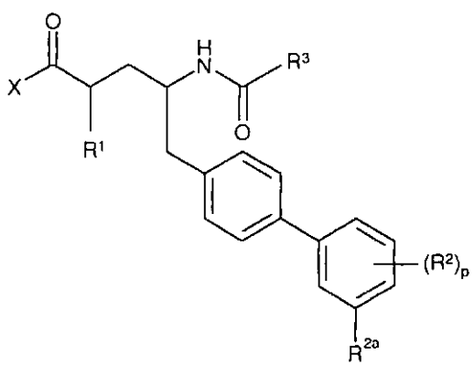
Certain compounds of Formula I or I' include compounds of Formula IA:



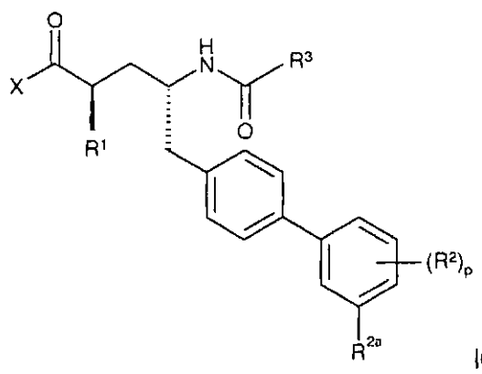
Formula IA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, R^1, R^2, R^3 and n have the definitions of Formula I, *supra*.

Certain compounds of Formulae I or I' wherein n is 1, 2, 3, 4 or 5; R^2 is halo and is attached to the meta position and the other optional R^2 groups are independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl. This embodiment is illustrated by compounds of Formulae IB and IC:



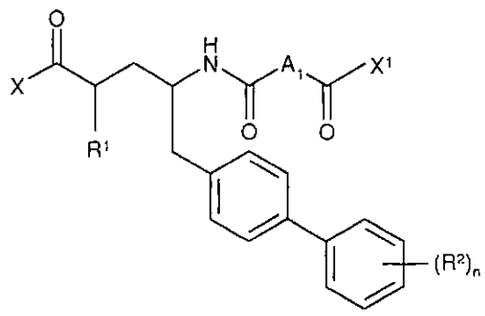
IB



IC

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, R^1, R^2, R^3 have the definitions of Formula I or I', *supra*; p is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^{2a} is halo.

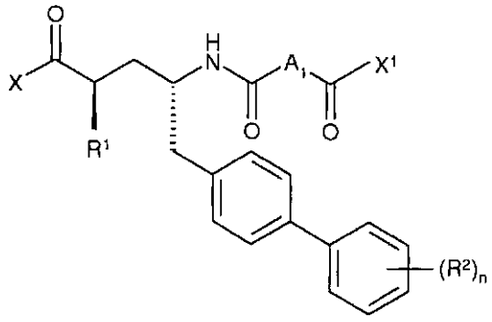
Certain compounds of Formula I or I' include compounds of Formula II:



Formula II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, A^1, R^1, R^2 and n have the definitions of Formula I or I', *supra*.

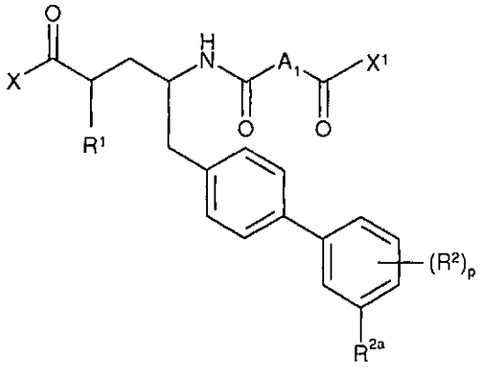
Certain compounds of Formulae I, I' or II include compounds of Formula IIA:



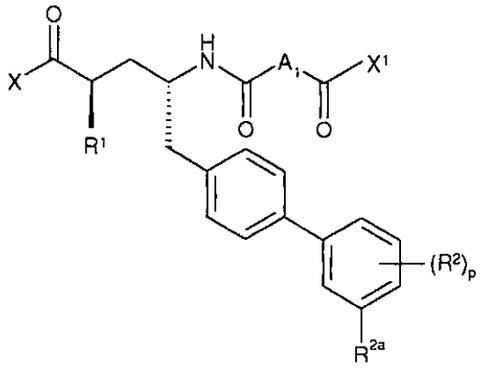
Formula IIA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, A^1, R^1, R^2 and n have the definitions of Formula I or I', *supra*.

Certain compounds of Formula I or I' include compounds of Formula IIB and IIC:



Formula IIB

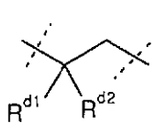


Formula IIC

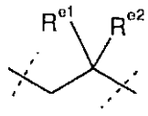
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, A^1, R^1, R^2 have the definitions of Formula I or I', *supra*; p is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^{2a} is halo.

In another embodiment the invention provides a compound according to anyone of of the formulae I', I to IC and II to IIC, or of any classes and subclasses described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein A^1 is a linear C_{1-4} alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7}alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl.

A further embodiment includes compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC, or of any classes and subclasses described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 has the following formulae:

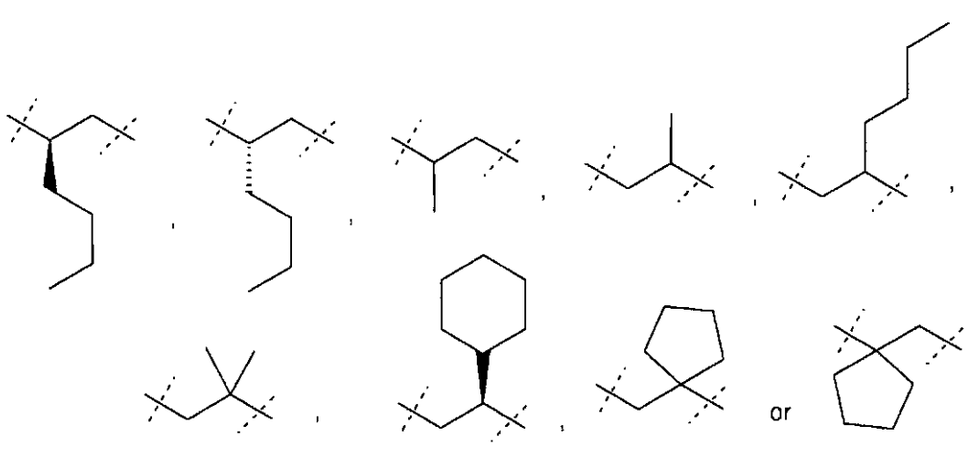


or

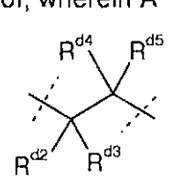


in which R^{d1} and R^{d2} are independently H, halo, C_{3-7}cycloalkyl, or C_{1-7}alkyl and at least one of R^{d1} and R^{d2} is other than H; and alternatively R^{d1} and R^{d2} can form together with the atoms to which they are attached a C_{3-7}cycloalkyl; and

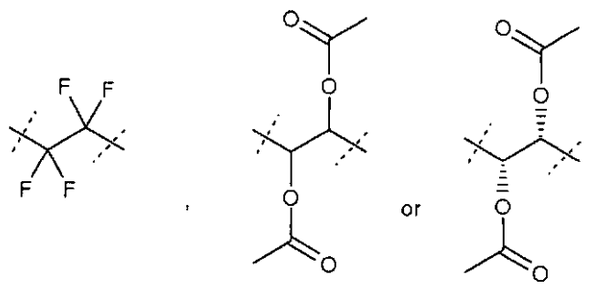
R^{e1} and R^{e2} are independently H, halo, C_{3-7}cycloalkyl, or C_{1-7}alkyl and at least one of R^{e1} and R^{e2} is other than H; and alternatively R^{e1} and R^{e2} can form together with the atoms to which they are attached a C_{3-7}cycloalkyl. In one aspect of this embodiment, A^1 is one of the following:



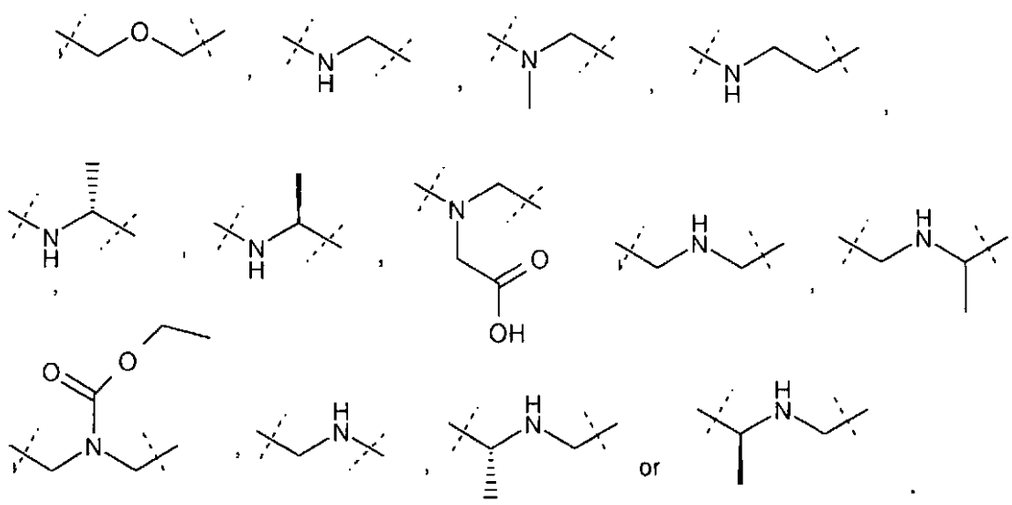
Yet another further embodiment include compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC, or of any classes and subclasses described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 has the following formulae:



in which R^{d3}, R^{d4}, R^{d5} and R^{d6} are independently H, halo, O-acetate or C_{1-7}alkyl and at least one of R^{d3}, R^{d4}, R^{d5} and R^{d6} is other than H. In a further aspect of this embodiment, A^1 is one of the following:

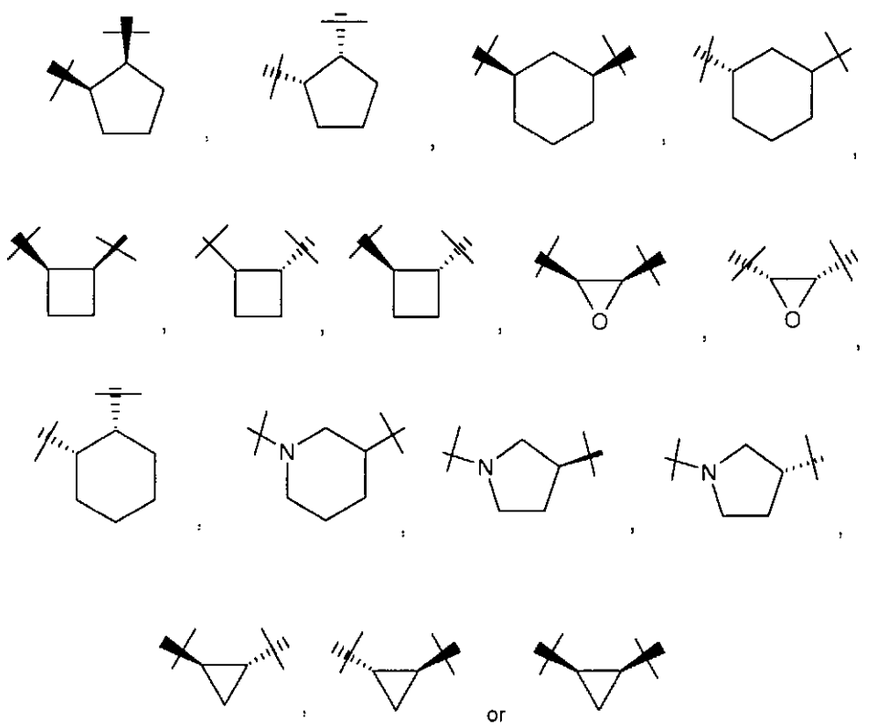


In another embodiment the invention provides a compound according to any one of the formulae I', I to IC and II to IIC, or of any classes and subclasses described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein A^1 is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; and A^1 is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurrence is independenently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$. One further embodiment includes compounds according to anyone of Formulae I', I to IC and II to IIC wherein A^1 is one of the following:

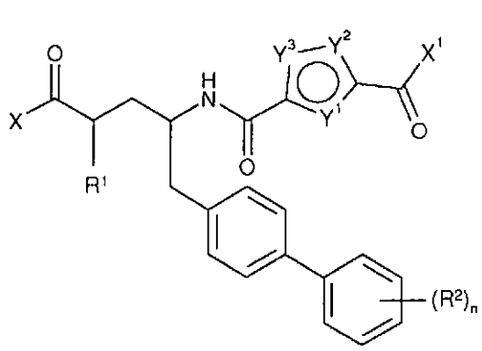


In yet another embodiment the invention provides a compound according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC or of any classes and subclasses described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein A^1 is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7} alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$. In one aspect of this embodiment the invention provides compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC, or a pharmaceutically acceptable

salt thereof, wherein A^1 is a optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl or a optionally substituted heterocyclyl. One further embodiment includes compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is one of the following:

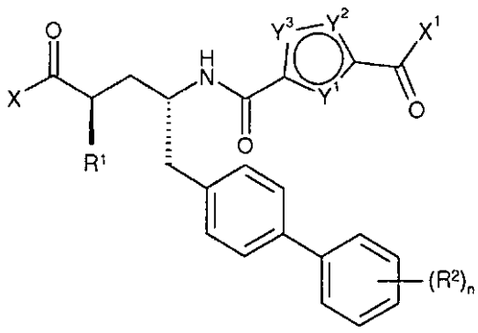


Certain compounds of the above embodiment include compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is a 5-membered ring heteroaryl. This embodiment is illustrated by compounds of Formula III:



Formula III

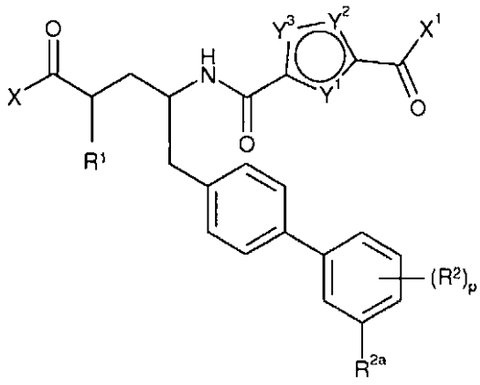
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, R^1, R^2 and n have the definitions of Formula I or I', *supra* and Y^1, Y^2 and Y^3 are independently N, NH, S, O or CH and form together with the ring atoms to which they are attached a 5-membered heteroaryl ring. In one aspect of this embodiment, the invention pertains to compounds of Formula IIIA:



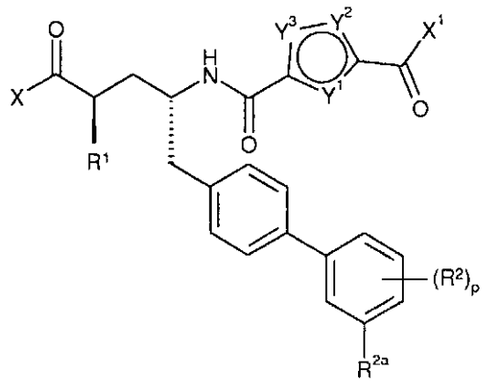
Formula IIIA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, R^1, R^2 and n have the definitions of Formula I or I', *supra* and Y^1, Y^2 and Y^3 are independently N, NH, S, O or CH and form together with the ring atoms to which they are attached a 5-membered heteroaryl ring.

In another aspect of this embodiment, the invention pertains to compounds of Formula IIIB or IIIC:



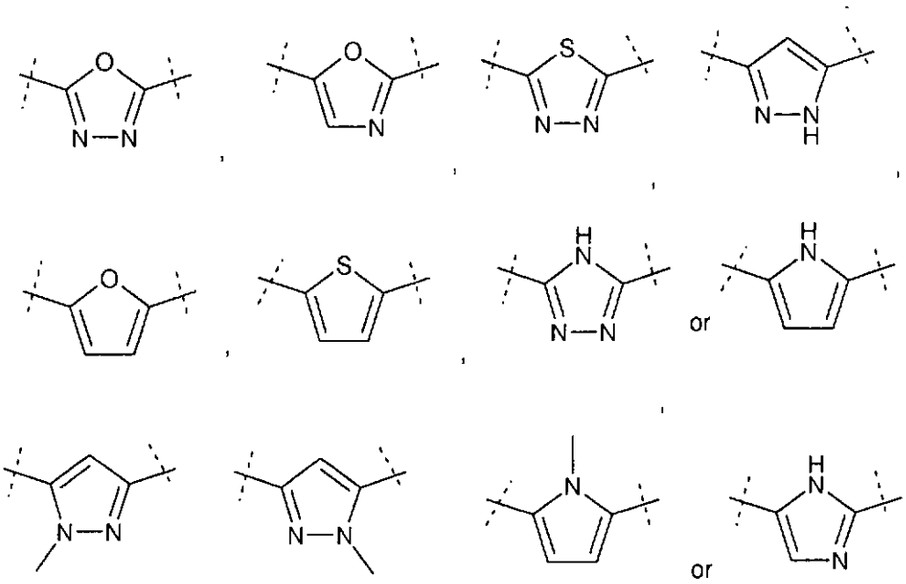
Formula IIIB



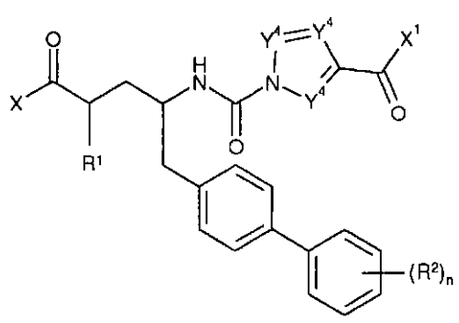
Formula IIIC

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, R^1, R^2 have the definitions of Formula I, *supra* and Y^1, Y^2 and Y^3 are independently N, NH, S, O or CH and form together with the ring atoms to which they are attached a 5-membered heteroaryl ring, p is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^{2a} is halo.

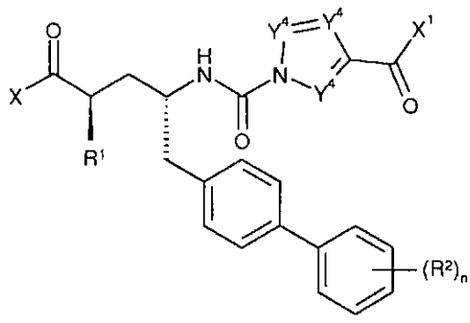
In a further embodiment, the invention pertains to compounds of Formula III to IIIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y^1, Y^2 and Y^3 form together with the ring atoms to which they are attached a 5-membered heteroaryl ring selected from furan, thiophene, pyrrole, pyrazole, oxazole, thiazole, oxadiazole, thiadiazole, and triazole. One further embodiment includes compounds of Formula III wherein the 5-membered heteroaryl is one of the following:



In yet another aspect of the above embodiment, the invention pertains to compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is a 5-membered heteroaryl attached at a nitrogen atom. This embodiment is illustrated by compounds of Formula IV or IVA:



Formula IV

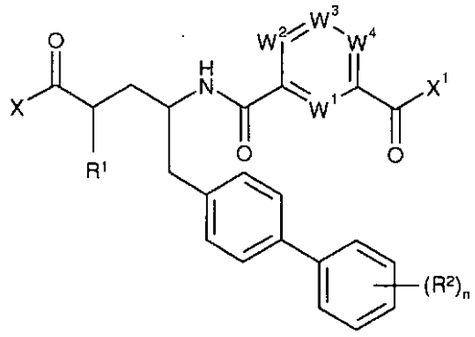


Formula IVA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, R^1, R^2 and n have the definitions of Formula I or I', *supra* and each Y^4 is independently N, S, O or CH.

In a further embodiment, the invention pertains to compounds of Formula IV or IVA wherein n is 1, 2, 3, 4 or 5; R^2 is halo in the meta position and the other optional R^2 groups are independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl.

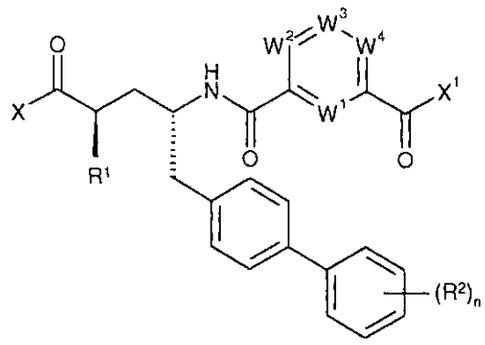
In yet another aspect of the above embodiment the invention provides a compound according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC or of any classes and subclasses described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein A^1 is a phenyl or a 6-membered heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$. One aspect of this embodiment include compounds according to anyone of Formulae I to IC and II to IIC, or a pharmaceutically salt thereof, wherein A^1 is connected to the amide C(O)NH moiety and to the $C(O)X^1$ moieties in a para arrangement. Another aspect of this embodiment include compounds according to any one of Formulae I', to IC, and II to IIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is connected to the amide C(O)NH moiety and to the $C(O)X^1$ moieties in a meta arrangement. Compounds of this embodiment include compounds of Formula V:



Formula V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, R^1, R^2 and n have the definitions of Formula I or I', *supra* and W^1, W^2, W^3 and W^4 are independently N or CR^e, in which each R^e is independently selected from H, C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H and $OCH_2C(O)NH_2$.

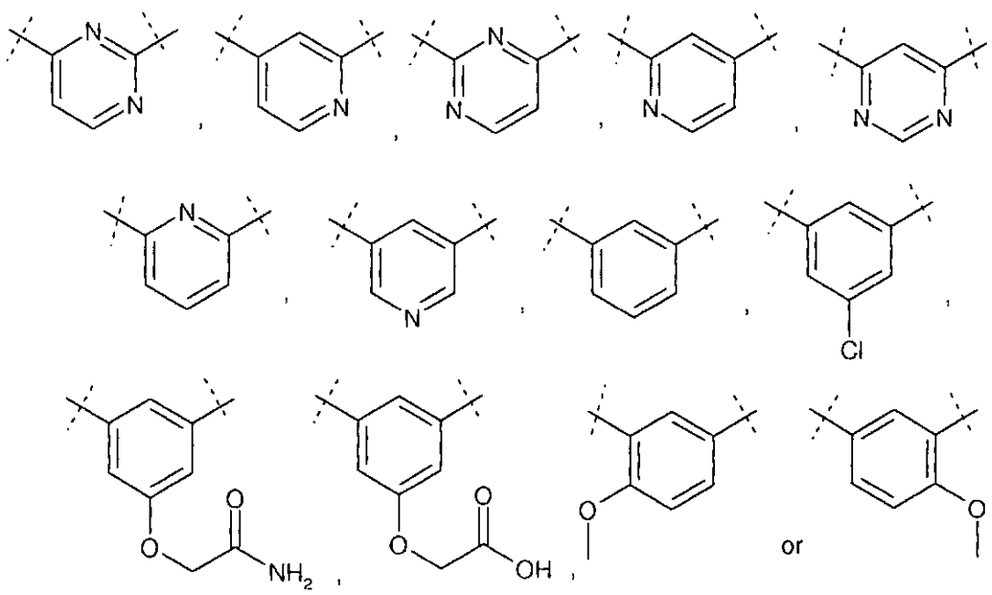
In a further embodiment, the invention pertains to compounds of Formula VA:



Formula VA

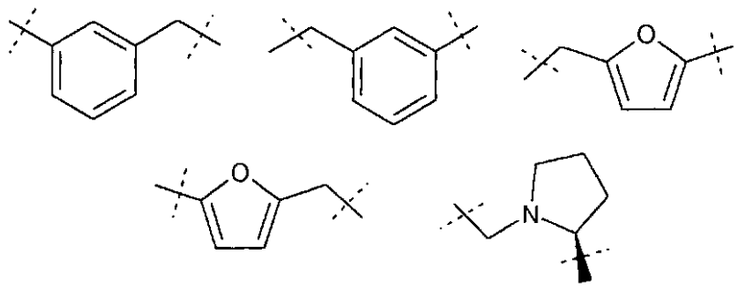
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, X^1, R^1, R^2, W^1, W^2, W^3 and W^4 and n have the definitions of Formulae I, I' or V, *supra*.

In one aspect of this embodiment, the invention pertains to compounds of Formula V or VA, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is phenyl, pyridine or pyrimidine. One further embodiment includes compounds of Formula V or VA, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is one of the following:

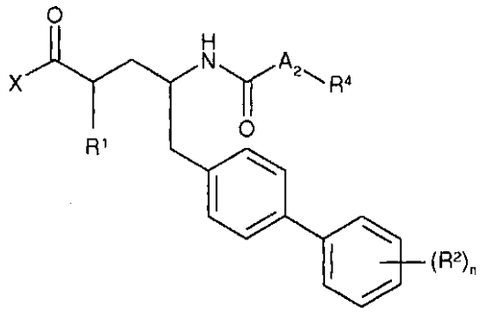


In a further aspect of the above embodiment, the invention pertains to compounds of Formula V or VA, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 1, 2, 3, 4 or 5; R^2 is halo in the meta position and the other optional R^2 groups are independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl.

Certain compounds of the above embodiment include compounds according to any one of Formulae I', I to IC and II to IIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is -C_{1-4}alkylene-C_{6-10}-aryl-, -C_{1-4}alkylene-heteroaryl- or -C_{1-4}alkylene-heterocyclyl-, -C_{6-10}aryl-C_{1-4}-alkylene-, -heteroaryl-C_{1-4}alkylene or –heterocyclyl-C_{1-4}alkylene-. In one aspect of this embodiment, A^1 is -C_{1-4}alkylene-C_{6-10}-aryl-, -C_{1-4}alkylene-heteroaryl- or -C_{1-4}alkylene-heterocyclyl-, wherein the alkylene portion is attached to C(O)NH group and the aryl, heteroaryl or heterocyclyl moities are attached to $C(O)X^1$. In another aspect of this embodiment, A^1 is –CH_2-phenyl- or -phenyl-CH_2-. In another aspect of this embodiment, A^1 is –CH_2-heteroaryl or –heteroaryl-CH_2-. In a further embodiment, A^1 is –CH_2-heterocyclyl or –heterocyclyl-CH_2-. Representative examples of A^1 are the following:



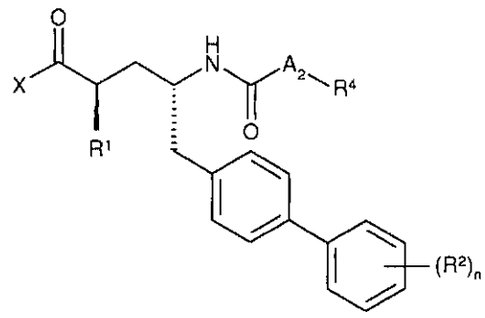
Certain compounds of Formula I or I' include compounds of Formula VI:



Formula VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, A^2, R^1, R^2, R^4 and n have the definitions of Formula I or I', *supra*.

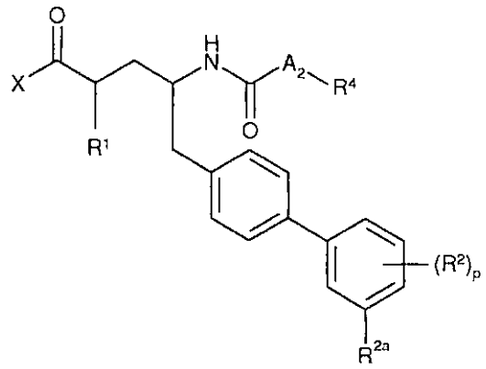
A further embodiment includes compounds of Formula VIA:



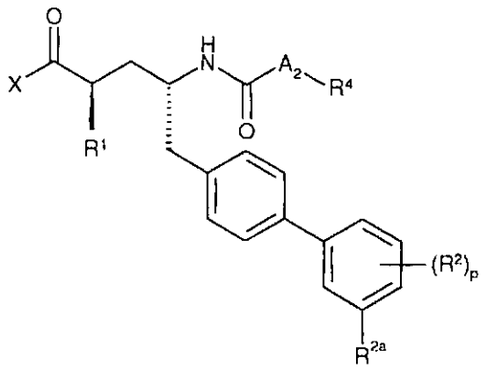
Formula VIA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, A^2, R^1, R^2, R^4 and n have the definitions of Formula I or I', *supra*.

Certain compounds of Formula VI or VIA include compounds of Formua VIB and VIC:



Formula VIB



Formula VIC

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, A^2, R^1, R^2, R^4 have the definitions of Formula I or I', *supra*; p is 0, 1, 2, 3 or 4 and R^{2a} is halo.

A further aspect of this embodiment includes compounds according to anyone of Formulae VI to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^2 is $(CH_2)_p$ and p is 0, 1, 2 or 3. In one aspect of this embodiment, p is 0, therefore A^2 is a bond. In another aspect of this embodiment, A^2 is CH_2 or CH_2-CH_2.

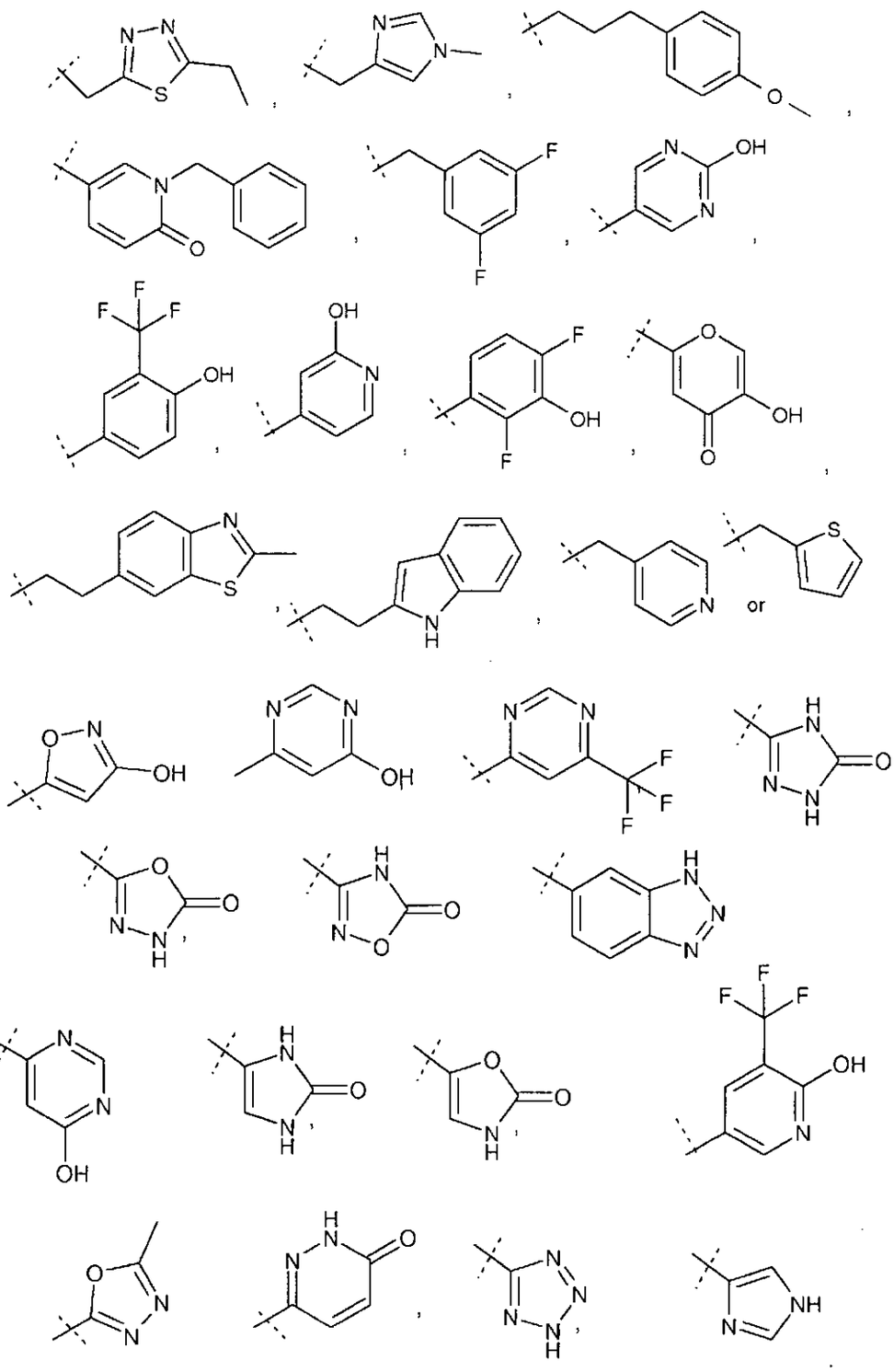
In another aspect of this embodiment the invention provide compounds according to anyone of Formulae VI to VIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is an optionally substituted C_{6-10}aryl. Representative examples of aryl are benzoimidazolone, benzoisothiazolone or phenyl. In one further aspect of this embodiment, R^4 is phenyl.

Substituents on the phenyl ring include for example, halo (*e.g.* F, Cl), hydroxy, halo-C_{1-7}alkyl (*e.g.* CF_3), C_{1-7}alkoxy or C_{1-7}alkyl.

In yet another aspect of this embodiment the invention provides compounds according to anyone of Formulae VI to VIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is an optionally substituted bicyclic heteroaryl.

In yet another aspect of this embodiment the invention provide compounds according to anyone of Formulae VI to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl. In one aspect of this embodiment, R^4 is a 6-membered ring heteroaryl selected from the group consisting of pyrazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, oxo-pyranyl (*e.g.* pyranone, optionally substituted pyran-4-one, pyran-2-one such as 3-hydroxy-pyran-4-one, 3-hydroxy-pyran-2-one), and oxo-pyridinyl (*e.g.* pyridinone, optionally substituted pyridin-4-one or pyridin-2-one such as for example 3-hydroxy-1-methyl-pyridin-4-one or 1-benzyl-pyridin-2-one); or pyrimidinone (i.e. oxo-pyrimidinyl). In another aspect of this embodiment R^4 is a 5-membered ring heteroaryl selected from the group consisting of oxazole, pyrrole, pyrazole, isooxazole, triazole, tetrazole, oxadiazole (e.g. 1-oxa-3,4-diazole, 1-oxa-2,4-diazole), oxadiazolone (*e.g.* oxadiazol-2-one), thiazole, isothiazole, thiophene, imidazole and thiadiazole. Other representative examples of R^4 are oxazolone, thiazolone, oxadiazolone triazolone, oxazolone, imidazolone, pyrazolone. In a further embodiment, the optional substituents on C_{6-10}aryl and heteroaryl are selected from hydroxy, C_{1-7}alkyl, C_{1-7}alkoxy, halo, halo-C_{1-7}alkyl or benzyl.

In yet another aspect of the above embodiment the invention provide compounds according to anyone of Formulae VI to VIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is a bicyclic heteroaryl. A further embodiment includes compounds of Formula VI wherein R^4 is indolyl, benzothiazolyl or benzimidazolyl. Representative examples of R^4 are the following:



In one embodiment the invention provide compounds according to any one of Formulae I', I to IC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is methyl.

In another embodiment the invention provide compounds according to any one of Formulae I', I, IA II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA and VI to VIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^2 is independently halo, alkyl, alkoxy, hydroxy, haloalkyl and n is 0, 1 or 2. In a further embodiment of anyone of Formulae I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA and VI to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, n is 1, 2, 3, 4 or 5, R^2 is halo in the meta position and the other optional R^2 groups are independently halo, C_{1-7}alkyl, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, haloalkyl. In yet a further embodiment, the invention provide compounds according to any one of Formulae I', I, IA II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA and VI to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 1 or 2, R^2 is meta-chloro and the other optional R^2 group is halo, C_{1-7}alkyl, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, haloalkyl.

In yet another embodiment the invention provide compounds according to any one of Formulae I', I to IC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X and X^1 are independently OH or -O-C_{1-7}alkyl (*e.g.* O-ethyl or O-methyl). In one particular aspect of this embodiment X and X^1 are OH. In another aspect of this embodiment, X and X^1 are independently -O-C_{1-7}alkyl in which alkyl is substituted with C_{6-10}aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $C(O)NH_2$, C(O)NH-C_{1-6}alkyl, or C(O)N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Representative examples of X or X^1 are $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $-O-CH_2-CH_2-$morpholine, $-O-CH_2-$dioxolone or -O-benzyl. In yet another aspect of this embodiment, X and X^1 are –O-C_{6-10}aryl. A representative examples of –O-C_{6-10}aryl is -O-(2,3-dihydro-1H-indene).

In another embodiment X, X^1, A^1, A^2, R^2, R^1 and R^4 groups are those defined by the X, X^1, A^1, A^2, R^2, R^1 and R^4 groups in the Examples section below.

In another embodiment individual compounds according to the invention are those listed in the Examples section below or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

For purposes of interpreting this specification, the following definitions will apply unless specified otherwise and whenever appropriate, terms used in the singular will also include the plural and vice versa.

As used herein, the term "alkyl" refers to a fully saturated branched or unbranched (or straight chain or linear) hydrocarbon moiety, comprising 1 to 20 carbon atoms. Preferably the alkyl comprises 1 to 7 carbon atoms, and more preferably 1 to 4 carbon

atoms. Representative examples of alkyl include methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl. The term "C_{1-7}alkyl" refers to a hydrocarbon having one to seven carbon atoms. The term "alkylene" refers to a divalent alkyl radical, wherein alkyl is as previously defined.

The term "alkenyl" refers to a branched or unbranched hydrocarbon having at least one carbon-carbon double bond. The term "C_{2-7}alkenyl" refers to a hydrocarbon having two to seven carbon atoms and comprising at least one carbon-carbon double bond. Representative examples of alkenyl are vinyl, prop-1-enyl, allyl, butenyl, isopropenyl or isobutenyl. The term "alkeylene" refers to a divalent alkenyl radical, wherein alkenyl is as previously defined.

As used herein, the term "haloalkyl" refers to an alkyl as defined herein, that is substituted by one or more halo groups as defined herein. Preferably the haloalkyl can be monohaloalkyl, dihaloalkyl or polyhaloalkyl including perhaloalkyl. A monohaloalkyl can have one iodo, bromo, chloro or fluoro within the alkyl group. Dihaloalky and polyhaloalkyl groups can have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo groups within the alkyl. Preferably, the polyhaloalkyl contains up to 12, or 10, or 8, or 6, or 4, or 3, or 2 halo groups. Representative examples of haloalkyl are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl. A perhaloalkyl refers to an alkyl having all hydrogen atoms replaced with halo atoms. The term "halo-C_{1-7}alkyl" refers to a hydrocarbon having one to seven carbon atoms and being substituted by one or more halo groups.

As used herein, the term "alkoxy" refers to alkyl-O-, wherein alkyl is defined herein above. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, cyclopropyloxy-, cyclohexyloxy- and the like. Preferably, alkoxy groups have about 1-7, more preferably about 1-4 carbons.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated but non-aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-12 carbon atoms, preferably 3-8, or 3-7 carbon atoms. For bicyclic, and tricyclic cycloalkyl system, all rings are non-aromatic. Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl. Exemplary bicyclic

hydrocarbon groups include bornyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, bicyclo[2.2.2]octyl. Exemplary tricyclic hydrocarbon groups include adamantyl. The term "C_{3-7}cycloakyl" refers to a cyclic hydrocarbon groups having 3 to 7 carbon atoms.

The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6-10 carbon atoms in the ring portion. The term "aryl" also refer to a group in which the aromatic ring is fused to a cycloalkyl ring, where the radical of attachment is on the aromatic ring or on the fused cycloalkyl ring. Resentative examples of aryl are phenyl, naphthyl, hexahydroindyl, indanyl or tetrahydronaphthyl. The term "C_{6-10}aryl" refers to an aromatic hydrocarbon groups having 6 to 10 carbon atoms in the ring portion.

The term "Heteroaryl" includes monocyclic or bicyclic heteroaryl, containing from 5-10 ring members selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and each heteroatoms is independently selected from O, N or S, wherein S and N may be oxidized to various oxidation states. For bicyclic heteroaryl system, the system is fully aromatic (i.e. all rings are aromatic).

Typical monocyclic heteroaryl groups include thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxa-2,3-diazolyl, oxa-2,4-diazolyl, oxa-2,5-diazolyl, oxa-3,4-diazolyl, thia-2,3-diazolyl, thia-2,4-diazolyl, thia-2,5-diazolyl, thia-3,4-diazolyl, 3-, 4-, or 5-isothiazolyl, 2-, 4-, or 5-oxazolyl, 3-, 4-, or 5-isoxazolyl, 3- or 5-1,2,4-triazolyl, 4- or 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, 3- or 4-pyridazinyl, 3-, 4-, or 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl.

The term "heteroaryl" also refers to a group in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring or on the fused aryl ring. Representative examples of bicyclic heteroaryl are indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizinyl, purinyl, quinolizinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, quinaxalinyl, thieno[2,3-b]furanyl, furo[3,2-b]-pyranyl, 5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl, 1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 4H-imidazo[4,5-d] thiazolyl, pyrazino[2,3-d]pyridazinyl, imidazo[2,1-b] thiazolyl, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, 7-benzo[b]thienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxapinyl, benzoxazinyl, 1H-pyrrolo[1,2-b][2]benzazapinyl, benzofuryl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl, pyrrolo[3,2-b]pyridinyl, imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, pyrazolo[4,3-d]pyridinyl, pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, pyrazolo[3,4-c]pyridinyl, pyrazolo[3,4-

d]pyridinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-c]pyrimidinyl, pyrido[3,2-d]pyrimidinyl, pyrido[4,3-d]pyrimidinyl, pyrido[3,4-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-d]pyrimidinyl, pyrido[2,3-b]pyrazinyl, pyrido[3,4-b]pyrazinyl, pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl, pyrazino[2,3-b]pyrazinyl, or pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl.

When a heteroaryl moiety is substituted with hydroxy, the invention also pertains to its oxo tautomeric. For example, an oxadiazole substituted with hydroxy also includes oxo-oxadiazole or also known as oxadiazolone. The tautomerisation is represented as follow:



As used herein, the term "heterocyclyl" refers to an optionally substituted, saturated or unsaturated non-aromatic (partially unsaturated) ring or ring system, *e.g.*, which is a 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, or 12-membered bicyclic or 10-, 11-, 12-, 13-, 14- or 15-membered tricyclic ring system and contains at least one heteroatom selected from O, S and N, where the N and S can also optionally be oxidized to various oxidation states. For bicyclic and tricyclic heterocyclyl ring system, a non-aromatic ring system is defined as being a non-fully or partially unsaturated ring system. Therefore bicyclic and tricyclic heterocyclyl ring systems includes heterocyclyl ring systems wherein one of the fused rings is aromatic but the other(s) is (are) non-aromatic. In one embodiment, heterocyclyl moiety represents a saturated monocyclic ring containing from 5-7 ring atoms and optionally containing a further heteroatom, selected from O, S or N. The heterocyclic group can be attached at a heteroatom or a carbon atom. The heterocyclyl can include fused or bridged rings as well as spirocyclic rings. Examples of heterocycles include dihydrofuranyl, dioxolanyl, dioxanyl, dithianyl, piperazinyl, pyrrolidine, dihydropyranyl, oxathiolanyl, dithiolanyl, oxathianyl, thiomorpholino, oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, oxepanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, azepinyl, oxapinyl, oxaazepanyl, oxathianyl, thiepanyl, azepanyl, dioxepanyl, and diazepanyl.

The term "hydroxyalkyl" refers to alkyl groups, as decribed above, in which the alkyl group is substituted with one or more hydroxy.

The term "hydroxy" includes groups with an –OH.

The term "halogen" includes fluorine, bromine, chlorine and iodine. The term "perhalogenated" generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen atoms.

The term "heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus. In another embodiment, the heteroatom is nitrogen, oxygen or sulfur.

It will be noted that the structure of some of the compounds of this invention includes asymmetric carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry (*e.g.*, all enantiomers and diastereomers) are included within the scope of this invention, unless indicated otherwise. Such isomers can be obtained in substantially pure form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. Furthermore, the structures and other compounds and moieties discussed in this application also include all tautomers thereof.

As used herein, the term "isomers" refers to different compounds that have the same molecular formula but differ in arrangement and configuration of the atoms. Also as used herein, the term "an optical isomer" or "a stereoisomer" refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. "Enantiomers" are a pair of stereoisomers that are non- superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic" mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers" are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate

mixtures. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto. Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts. Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like. Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, *p*- toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases. Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum, and the like; particularly preferred are the ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts. Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like, specifically such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, and ethanolamine. The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate, or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or

acetonitrile are preferred, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. For example, any hydrogen represented by "H" in any of the formulae herein is intended to represent all isotopic forms of hydrogen (e.g. ^{1}H, ^{2}H or D, ^{3}H); any carbon represented by "C" in any of the formulae herein is intended to represent all isotopic forms of carbon (e.g. ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C); any nitrogen represented by "N" is intended to represent all isotopic forms of nitrogen (e.g. ^{14}N, ^{15}N). Other examples of isotopes that are included in the invention include isotopes of oxygen, sulfur, phosphorous, fluorine, iodine and chlorine, such as ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H, ^{13}C, and ^{14}C are present. In one embodiment, the atoms in the formulae herein occur in their natural abundance. In another embodiment, one or more hydrogen atom may be enriched in ^{2}H; or/and one or more carbon atom may be enriched in ^{11}C, ^{13}C or ^{14}C; or/and one or more nitrogen may be enriched in ^{14}N. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, enrichment with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound according to anyone of the formulae I', I to VIC. The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic

abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Isotopically-enriched compounds according to anyone of formulae I', I to VIC can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-enriched reagent in place of the non-enriched reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds according to anyone of formulae I', I to VIC that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds according to anyone of formulae I', I to VIC by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds according to anyone of formulae I', I to VIC with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (*e.g.*, antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drugs, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, such like materials and combinations thereof, as would be known to one of ordinary skill in the art (see, for example, Remington's

Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or amelioration of a symptom, alleviation of a condition, slow or delay disease progression, or prevention of a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviate, inhibit, prevent and/or ameliorate a condition, a disorder or a disease, or a symptom thereof (i) ameliorated by the inhibition of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 or (ii) associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, or (iii) characterized by abnormal activity of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11; or (2) reduce or inhibit the activity of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11; or (3) reduce or inhibit the expression of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11. In another non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reduce or inhibit the activity of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11; or at least partially reduce or inhibit the expression of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Preferably, the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In a preferred embodiment, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder,

either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

The term "hypertension" refers to a condition where the pressure of blood within the blood vessels is higher than normal as it circulates through the body. When the systolic pressure exceeds 150 mmHg or the diastolic pressure exceeds 90 mmHg for a sustained period of time, damage is done to the body. For example, excessive systolic pressure can rupture blood vessels anywhere, and when it occurs within the brain, a stroke results. Hypertension may also cause thickening and narrowing of the blood vessels which ultimately could lead to atherosclerosis.

The term "type 2 diabetes" including type 2 diabetes associated with hypertension refers to a disease in which the pancreas does not secrete sufficient insulin due to an impairment of pancreatic beta-cell function and/or in which there is to insensitivity to produced insulin (insulin resistance). Typically, the fasting plasma glucose is less than 126 mg/dL, while pre-diabetes is, e.g., a condition which is characterized by one of following conditions: impaired fasting glucose (110-125 mg/dL) and impaired glucose tolerance (fasting glucose levels less than 126 mg/dL and post-prandial glucose level between 140 mg/dL and 199 mg/dL). Type 2 diabetes mellitus can be associated with or without hypertension. Diabetes mellitus occurs frequently, e.g., in African American, Latino/Hispanic American, Native American, Native American, Asian American and Pacific Islanders. Markers of insulin resistance include HbA1C, HOMA IR, measuring collagen fragments, TGF-β in urine, PAI-1 and prorenin.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (*e.g.* "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Compounds of the present invention are either obtained in the free form, as a salt thereof, or as prodrug derivatives thereof.

When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules.

The present invention also provides pro-drugs of the compounds of the present invention that converts *in vivo* to the compounds of the present invention. A pro-drug is an active or inactive compound that is modified chemically through *in vivo* physiological action, such as hydrolysis, metabolism and the like, into a compound of this invention following administration of the prodrug to a subject. The suitability and techniques involved in making and using pro-drugs are well known by those skilled in the art. Prodrugs can be conceptually divided into two non-exclusive categories, bioprecursor prodrugs and carrier prodrugs. See *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generally, bioprecursor prodrugs are compounds, which are inactive or have low activity compared to the corresponding active drug compound that contain one or more protective groups and are converted to an active form by metabolism or solvolysis. Both the active drug form and any released metabolic products should have acceptably low toxicity. Carrier prodrugs are drug compounds that contain a transport moiety, *e.g.*, that improve uptake and/or localized delivery to a site(s) of action. Desirably for such a carrier prodrug, the linkage between the drug moiety and the transport moiety is a covalent bond, the prodrug is inactive or less active than the drug compound, and any released transport moiety is acceptably non-toxic. For prodrugs where the transport moiety is intended to enhance uptake, typically the release of the transport moiety should be rapid. In other cases, it is desirable to utilize a moiety that provides slow release, *e.g.*, certain polymers or other moieties, such as cyclodextrins. Carrier prodrugs can, for example, be used to improve one or more of the following properties: increased lipophilicity, increased duration of pharmacological effects, increased site-specificity, decreased toxicity and adverse reactions, and/or improvement in drug formulation (*e.g.*, stability, water solubility, suppression of an undesirable organoleptic or physiochemical property). For example, lipophilicity can be increased by esterification of (a) hydroxyl groups with lipophilic carboxylic acids (e.g., a carboxylic acid having at least one lipophilic moiety), or (b) carboxylic acid groups with lipophilic alcohols (e.g., an alcohol having at least one lipophilic moiety, for example aliphatic alcohols).

Exemplary prodrugs are, *e.g.*, esters of free carboxylic acids and *S*-acyl derivatives of thiols and *O*-acyl derivatives of alcohols or phenols, wherein acyl has a meaning as

defined herein. Preferred are pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid, *e.g.*, lower alkyl esters, cycloalkyl esters, lower alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted lower alkyl esters, such as the ω-(amino, mono- or di-lower alkylamino, carboxy, lower alkoxycarbonyl)-lower alkyl esters, the α–(lower alkanoyloxy, lower alkoxycarbonyl or di-lower alkylaminocarbonyl)-lower alkyl esters, such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art. In addition, amines have been masked as arylcarbonyloxymethyl substituted derivatives which are cleaved by esterases *in vivo* releasing the free drug and formaldehyde (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Moreover, drugs containing an acidic NH group, such as imidazole, imide, indole and the like, have been masked with N-acyloxymethyl groups (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Hydroxy groups have been masked as esters and ethers. EP 039,051 (Sloan and Little) discloses Mannich-base hydroxamic acid prodrugs, their preparation and use.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

GENERAL SYNTHETIC ASPECTS

The compounds of the invention can be synthesized using the methods described in the following schemes, examples, and by using art recognized techniques. All compounds described herein are included in the invention as compounds. Compounds of the invention may be synthesized according to at least one of the methods described in schemes 1-3.

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known per se. For example, salts of compounds of the

present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.* the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.* a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.* by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.* with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

Salts can be converted in customary manner into the free compounds; metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known per se into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.

The following applies in general to all processes mentioned herein before and hereinafter.

All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known per se, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or

presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 ºC to about 190 ºC, including, for example, from approximately -80 ºC to approximately 150 ºC, for example at from -80 to -60 ºC, at room temperature, at from -20 to 40 ºC or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described under "Additional process steps".

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

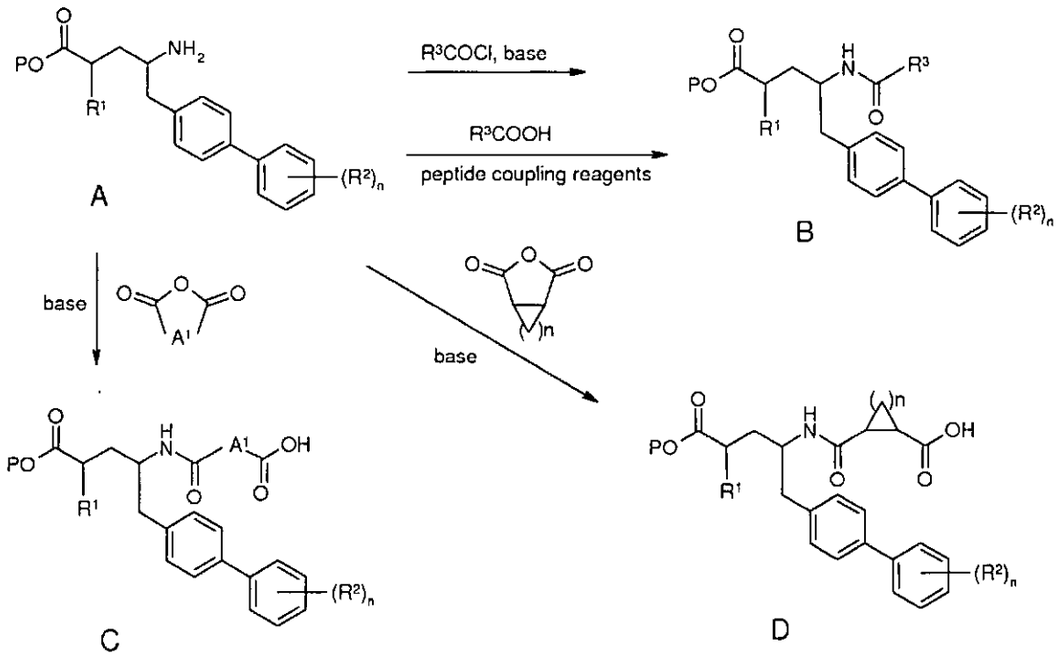
The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form

or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Typically, the compounds according to anyone of formulae I' and I to VIC can be prepared according to the Schemes 1 to 3 provided *infra*.

The general methods of preparation and synthesis of the described compounds herein are illustrated in Schemes 1, 2, 3 and 4.

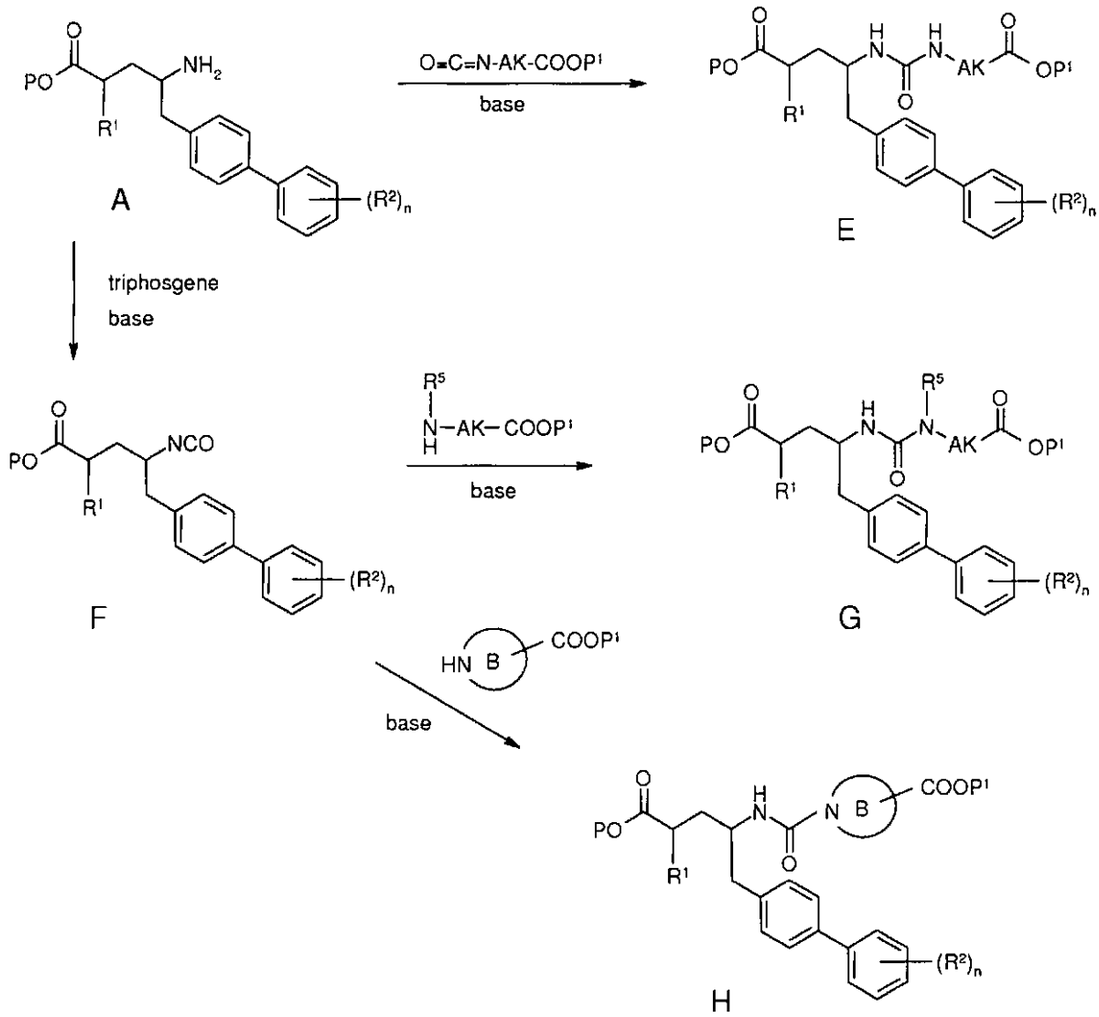


Scheme 1

Intermediate A, or salts thereof, was prepared according to the route described in the US patent US 5,217,996 or in WO2008083967 wherein P is alkyl or benzyl and R^1 is defined as in Formula I or I' *supra*. Amide B, wherein R^3 is defined above, is prepared by the condensation of intermediate A with an alkyl or aryl acid chloride in the presence of a base such as, but not limited to, pyridine, triethylamine and diisopropylethylamine. Intermediate A can also be converted to compounds of Formula B by amidation reactions with a variety of alkyl or aryl carboxylic acids using coupling reagents such as, but not

limited to, EDCI or HATU. Compounds of formula C are obtained from intermediate A by reaction with an appropriate anhydride, wherein A^1 is defined above, in the presence of a base such as, but not limited to, pyridine, triethylamine and diisopropylethylamine. Similarly, compounds or Formula D wherein A^1 is a cycloalkyl, can be obtained using a bicyclic anhydride wherein n = 1-4.

Scheme 2 illustrates the synthesis of compounds according to anyone of Formula I;, I to IC and II to IIC wherein A^1 is a linear C_{1-4}alkylene wherein one carbon is replaced by a nitrigen atom or A^1 is a heterocyclyl or heteroaryl.

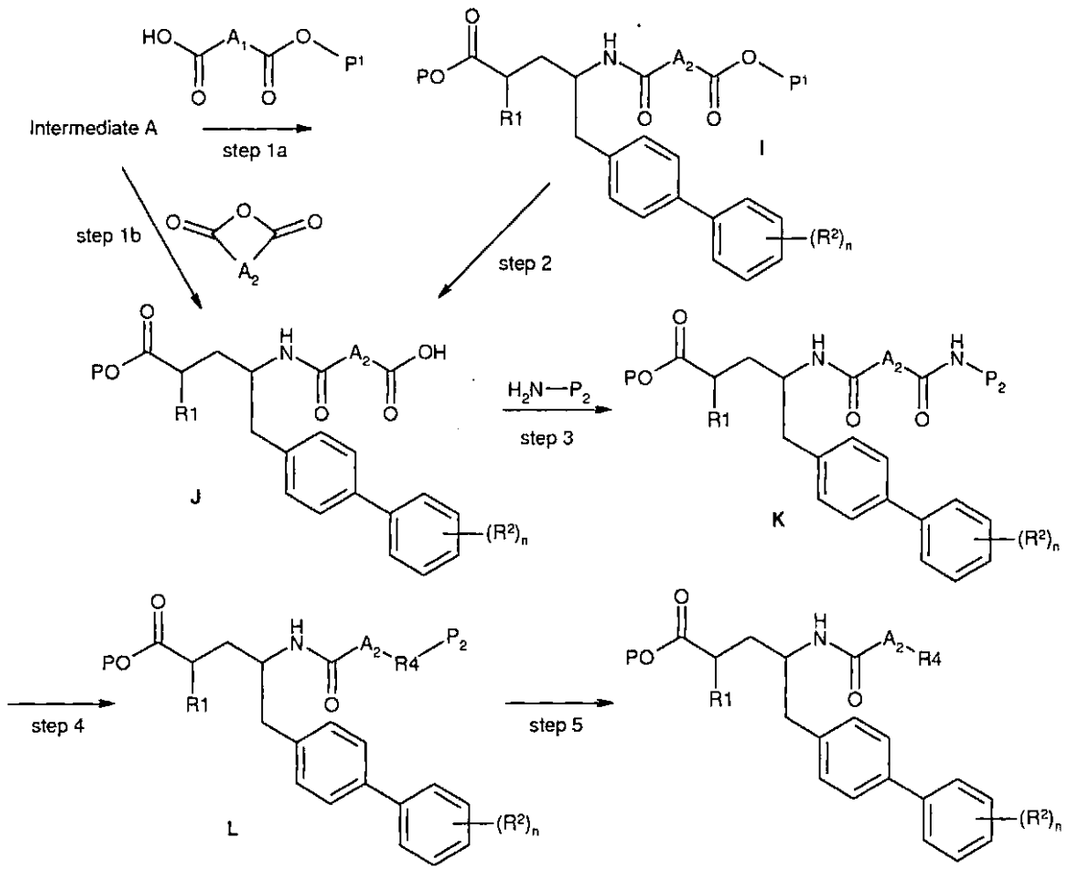


Scheme 2

Compounds according to anyone of Formulae II to IIC wherein A^1 is a linear C_{1-4}alkylene wherein one carbon is replaced by a nitrogen atom, represented by compounds E,

are prepared from intermediate A by reaction with an alkyl isocyanate, wherein P^1 is alkyl or benzyl and AK is an alkyl, in the presence of a base such as, but not limited to, pyridine, triethylamine and diisopropylethylamine. Alternatively, intermediate A is converted to isocyanate F with reagents such as, but not limited to, triphosgene in the presence of a base such as, but not limited to $NaHCO_3$. Substituted analogs, represented by compounds G, are prepared by reacting compound F with an appropriate protected amino acid in the presence of a base such as, but not limited to $NaHCO_3$. Similarly, compounds according to anyone of Formulae II to IIC wherein A^1 is a heterocyclyl or a heteroaryl containing a Nitrogen atom which is linked to C(O)NH amide bond, and represented by compounds H, are prepared from the reaction of compound F with protected cyclic amino acids wherein B is heterocyclyl or heteroaryl and the carboxylate group can be attached at any position not occupied by a heteroatom. Compounds B to H are converted to their corresponding carboxylic acids (P, P^1 = H) by standard hydrolytic methods using a base such as, but not limited to, NaOH or LiOH. The hydrolysis reactions are performed at either ambient or elevated temperatures. When P or P^1 is benzyl, the preferable method of deprotection is hydrogenation in the presence of a catalyst such as, but not limited to, palladium-on-carbon at atmospheric or elevated pressure.

Scheme 3 illustrates the synthesis of compounds of Formula V wherein R^4 is a tetrazole.

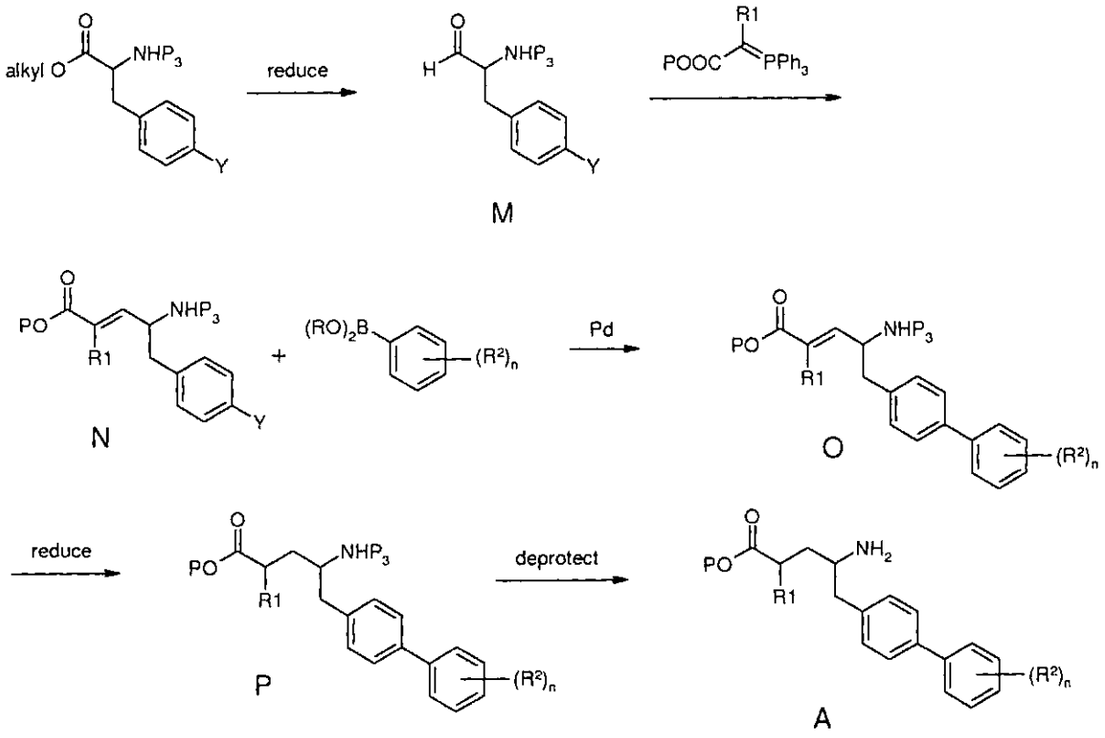


Scheme 3

Intermediate A is reacted with an appropriate carboxylic acid as described in step 1a, using standard coupling reagents selected from, but not limited to, DCC, EDCI, PyBOP or BOP in presence or absence of a reagent such as 1-hydroxybenazotriazole, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole or pentafluorophenol to generate intermediate I, in which protecting group P1 can be removed using a base selected from, but not limited to, NaOH, KOH or LiOH, or an acid selected from, but not limited to, TFA or HCl, or hydrogenation with a catalyst such as, but not limited to, palladium-on-carbon under hydrogen to generate intermediate J; alternatively, intermediate A is reacted with an appropriate anhydride as described in step 1b, in the presence of a base selected from, but not limited to, pyridine, triethylamine or diisopropylethylamine to generate intermediate J. Intermediate J is then coupled with P_2 protected amine wherein P_2 is selected from, but not limited to, methyl, ethyl, benzyl or propionitrile using standard coupling reagents selected from, but not limited to, DCC, EDCI, PyBOP or BOP in presence or absence of a reagent such as 1-hydroxybenazotriazole, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole or pentafluorophenol to generate intermediate K. Finally K is

converted into a compound of Formula V wherein R^4 is a tetrazole using reagents such as, but not limited to, trimethylsilyl azide, triphenylphosphine and diisopropyl azodicarboxylate, to generate intermediate L, in which protecting group P2 can be removed using, for example if P2 protected amine used in step 3 is 3-aminopropionitrile, base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

Scheme 4 illustrates the synthesis of intermediate A which is useful for the preparation of compounds of Formula I' or I.



Scheme 4

Aldehyde M is prepared by reduction of a protected amino acid ester with a reducing agent such as, but not limited to, diisobutyl aluminum hydride. The protecting group P_3 can be chosen from, but not limited to, Boc or Cbz and group Y can be chosen from, but not limited to, halogen or triflate. Intermediate N is prepared from intermediate M by methodology such as, but not limited to, a Wittig reaction employing an appropriate phosphorus reagent such as, but not limited to, a triphenyl phosphonium ylide. The substituted biphenyl intermediate O is prepared from Intermediate N by methodology such as, but not limited to, a Suzuki reaction employing reactants such as, but not limited to, arylboronic acids or arylboronic esters catalyzed by a palladium(0) complex such as, but not limited to,

tetrakis(triphenylphosphine)palladium or dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct. The olefin of Intermediate O is reduced to furnish Intermediate P by hydrogenation in the presence of a catalyst such as, but not limited to, platinum-on-carbon or platinum oxide at atmospheric or elevated pressure. Alternatively, the reduction can be performed using chiral catalysts and ligands such as, but not limited to, those described in patent application WO2008031567. The protecting group P_3 can be removed with an acid selected from, but not limited to, TFA or HCl, or hydrogenation with a catalyst such as, but not limited to, palladium-on-carbon under hydrogen to generate intermediate A.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure antipodes.

Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known *per se*. US patent application of attorney docket number PAT053601-US-USP3 filed on April 16, 2010, also describes the synthesis of various intermediates for incorporation of the R^3 moiety as described in Formula I or I; and is therefore incorporated by reference.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form including capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories, or in a liquid form including solutions, suspensions or emulsions. The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifers and buffers etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure

and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with carrier. Carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They are conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are preferably packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e. g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The compounds according to anyone of formulae I', I to VIC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, e.g. neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 modulating properties, e.g. as indicated in in vitro and in vivo tests as provided in the next sections and are therefore indicated for therapy.

Compounds of the invention may be useful in the treatment of an indication selected from hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency (diabetic or non-diabetic), renal failure (including edema and salt retension), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertention, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis,atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), Pulmonary Arterial hypertension, renal failure (including edema and salt retension), cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism (primary and secondary) and hypercalciuria, ascites, glaucoma, menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders (especially male and female infertility, polycystic ovarian syndrome, implantation failure), asthma,obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders such as depression and psychotic condition such as dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhea and irritable bowel syndrome), wound healing (especially diabetic and venous ulcers and pressure sores), septic shock, the modulation of gastric acid secretion, the treatment of hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic complications and atherosclerosis, male and female sexual dysfunction. Thus, as a further embodiment, the present invention provides the use of a compound according to anyone of formulae I', I to VIC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the therapy is selected from a disease which is associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity. In another embodiment, the disease is selected from the afore-mentioned list, suitably hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure (including edema and salt retension), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, type-2 diabetis, and diabetic complications and most suitably cardiovascular disorders, such as hypertension, renal insufficiency including edema and congestive heart failure.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a disease which is associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity comprising administration of a therapeutically acceptable amount of a compound according to anyone of formulae I', I to VIC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the disease is selected from the afore-mentioned list, suitably hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure (including edema and salt retension), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, type-2 diabetis, and diabetic complications and most suitably cardiovascular disorders, such as hypertension, renal insufficiency including edema and congestive heart failure.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the

form of solutions, *e.g.*, preferably aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following *in vitro & in vivo* methods and/or by the following *in vitro & in vivo* methods well-described in the art. See A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009 Jan; 14(1):1-9.

In particular, the *in vitro* inhibition of recombinant human neutral endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11) can be determined as follows:

Recombinant human neutral endopeptidase (expressed in insect cells and purified using standard methods, final concentration 7 pM) is pre-incubated with test compounds at various concentrations for 1 hour at room temperature in 10 mM sodium phosphate buffer at pH 7.4, containing 150 mM NaCl and 0.05 % (w/v) CHAPS. The enzymatic reaction is started by the addition of a synthetic peptide substrate Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH to a final concentration of 0.7 µM. Substrate hydrolysis leads to an increase fluorescence lifetime (FLT) of PT14 measured by the means of a FLT reader as described by Doering et al. (2009). The effect of the compound on the enzymatic activity was determined after 1 hour (t = 60 min) incubation at room temperature. The IC50 values, corresponding to the inhibitor concentration showing 50% reduction of the FLT values measured in absence of inhibitor, are calculated from the plot of percentage of inhibition *vs.* inhibitor concentration using non-linear regression analysis software.

Using the test assay (as described above) compounds of the invention exhibited inhibitory efficacy in accordance to Table 1, provided *infra*.

Table 1 Inhibitory Activity of Compounds

Compounds: Example #	Human NEP IC_{50} (nM)
Example 1-1	283
Example 2-1	267
Example 3-6	250
Example 3-32	1
Example 3-60	7.3
Example 5-1	350

Example 6-1	450
Example 7-1	93
Example 9-1	142
Example 13-1	14
Example 49-1	0.04
Example 49-2	0.03
Example 49-3	0.3

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, at least one other therapeutic agent. The compound of the present invention may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition.

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound according to anyone of formulae I', I to VIC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity.

Products provided as a combined preparation include a composition comprising the compound according to anyone of formulae I', I to VIC, II to IIC, III to IIIC, IV, IVA, V, VA and VI to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the other therapeutic agent(s) in separate form, *e.g.* in the form of a kit.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different

dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (*e.g.* in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, *e.g.* during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent. Accordingly, the invention provides the use of a compound according to anyone of formulae i to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent in the manufacture of medicament for treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the medicament is prepared for administration with a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides a compound according to anyone of Formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in a method of treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also provides a compound according to anyone of formulae I' and I toVIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in a method of treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11, wherein the compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4.

24.11 activity, wherein the other therapeutic agent is administered with a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides the use of a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the patient has previously (*e.g.* within 24 hours) been treated with a compound according to anyone of formulae I' and I to VIC, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the other therapeutic agent is selected from: HMG-Co-A reductase inhibitor, an anigiotensin receptor blocker (ARBs, angiotensin II receptor antagonist), angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitor, a calcium channel blocker (CCB), an endothelin antagonist, a renin inhibitor, a diuretic, an ApoA-I mimic, an anti-diabetic agent, an obesity-reducing agent, an aldosterone receptor blocker, an endothelin receptor blocker, an aldosterone synthase inhibitors (ASI), a CETP inhibitor or a phophodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor.

The term "in combination with" a second agent or treatment includes co-administration of the compound of the invention (*e.g.*, a compound according to anyone of Formulae I' and I to VIC or a compound otherwise described herein) with the second agent or treatment, administration of the compound of the invention first, followed by the second agent or treatment and administration of the second agent or treatment first, followed by the compound of the invention.

The term "second agent" includes any agent which is known in the art to treat, prevent, or reduce the symptoms of a disease or disorder described herein, *e.g* .a disorder or disease responsive to the inhibition of neutral endopeptidase, such as for example, hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency (diabetic or non-diabetic), renal failure (including edema and salt retension), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertention, diabetic retinopathy and end-stage renal

disease (ESRD), endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis,atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), Pulmonary Arterial hypertension, renal failure (including edema and salt retension), cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism (primary and secondary) and hypercalciuria, ascites, glaucoma, menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders (especially male and female infertility, polycystic ovarian syndrome, implantation failure), obstructive sleep apnea, asthma, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders such as depression and psychotic condition such as dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhea and irritable bowel syndrome), wound healing (especially diabetic and venous ulcers and pressure sores), septic shock, the modulation of gastric acid secretion, the treatment of hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic complications and atherosclerosis, male and female sexual dysfunction.

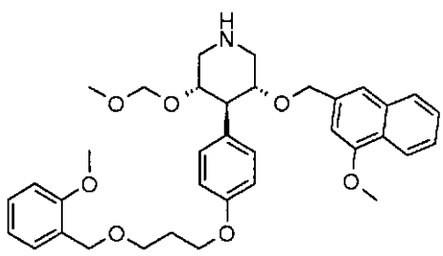
Examples of second agents include HMG-Co-A reductase inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitors, calcium channel blockers (CCB), endothelin antagonists, renin inhibitors, diuretics, ApoA-I mimics, anti-diabetic agents, obesity-reducing agents, aldosterone receptor blockers, endothelin receptor blockers, aldosterone synthase inhibitors (ASI) and CETP inhibitors.

The term "HMG-Co-A reductase inhibitor" (also called beta-hydroxy-beta-methylglutaryl-co-enzyme-A reductase inhibitors) includes active agents that may be used to lower the lipid levels including cholesterol in blood. Examples include atorvastatin, cerivastatin, compactin, dalvastatin, dihydrocompactin, fluindostatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin, and velostatin, or, pharmaceutically acceptable salts thereof.

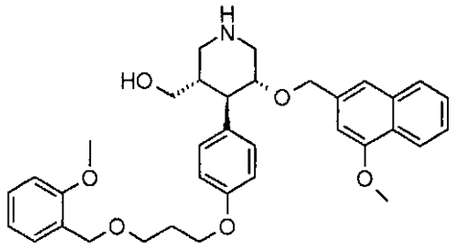
The term "ACE-inhibitor" (also called angiotensin converting enzyme inhibitors) includes molecules that interrupt the enzymatic degradation of angiotensin I to angiotensin II. Such compounds may be used for the regulation of blood pressure and for the treatment of congestive heart failure. Examples include alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, and trandolapril, or, pharmaceutically acceptables salt thereof.

The term "endothelin antagonist" includes bosentan (cf. EP 526708 A), tezosentan (cf. WO 96/19459), or, pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "renin inhibitor" includes ditekiren (chemical name: [1*S*-[1*R**,2*R**,4*R**(1*R**,2*R**)]]-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-proly l-L-phenylalanyl-N-[2-hydroxy-5-methyl-1-(2-methylpropyl)-4-[[[2-methyl-1-[[(2-pyridinylmrthyl)amino]carbonyl]butyl]amino]carbonyl]hexyl]-*N*-alfa-methyl-L-histidinamide); terlakiren (chemical name: [*R*-(*R**,*S**)]-N-(4-morpholinylcarbonyl)-L-phenylalanyl-N-[1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(1-methylethoxy)-3-oxopropyl]-S-methyl-L-cysteineamide); Aliskiren (chemical name: (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoyl-2,2-dimethylethyl)-4-hydroxy-7-{[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy) phenyl]methyl}-8-methyl-2-(propan-2-yl)nonanamide) and zankiren (chemical name: [1*S*-[1*R**[*R**(*R**)],2*S**,3*R**]]-*N*-[1-(cyclohexylmethyl)-2,3-dihydroxy-5-m ethylhexyl]-alfa-[[2-[[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]methyl]-1-oxo-3-phenylpropyl]-amino]-4-thiazolepropanamide), or, hydrochloride salts thereof, or, SPP630, SPP635 and SPP800 as developed by Speedel, or RO 66-1132 and RO 66-1168 of Formula (A) and (B):



(A) and



(B) , or,

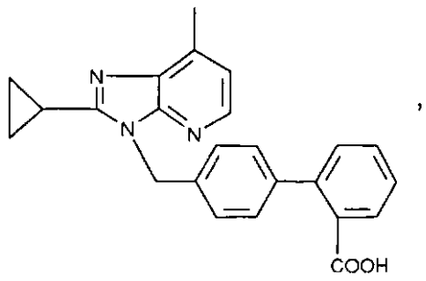
pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate salt thereof.

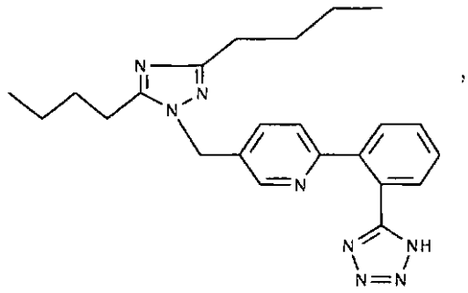
An angiotensin II receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof is understood to be an active ingredient which bind to the AT_1-receptor subtype of angiotensin II receptor but do not result in activation of the receptor. As a consequence of the inhibition of the AT_1 receptor, these antagonists can, for example, be employed as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

The class of AT_1 receptor antagonists comprises compounds having differing structural features, essentially preferred are the non-peptidic ones. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of valsartan,

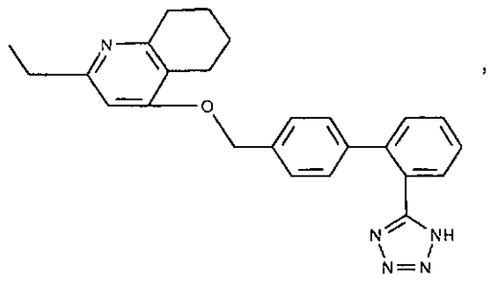
losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, the compound with the designation E-1477 of the following formula



the compound with the designation SC-52458 of the following formula



and the compound with the designation ZD-8731 of the following formula



or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred AT_1-receptor antagonist are those agents which have been marketed, most preferred is valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

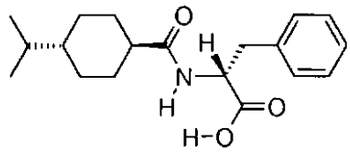
The term "calcium channel blocker (CCB)" includes dihydropyridines (DHPs) and non-DHPs (*e.g.*, diltiazem-type and verapamil-type CCBs). Examples include amlodipine, felodipine, ryosidine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, niguldipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, and nivaldipine, and is preferably a non-DHP representative selected from the group consisting of flunarizine, prenylamine, diltiazem, fendiline, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil and verapamil, or, pharmaceutically

acceptable salts thereof. CCBs may be used as anti-hypertensive, anti-angina pectoris, or anti-arrhythmic drugs.

The term "diuretic" includes thiazide derivatives (*e.g.*, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, methylclothiazide, and chlorothalidon).

The term "ApoA-I mimic" includes D4F peptides (*e.g.*, formula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

The term "anti-diabetic agent" includes insulin secretion enhancers that promote the secretion of insulin from pancreatic β-cells. Examples include biguanide derivatives (*e.g.*, metformin), sulfonylureas (SU) (*e.g.*, tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, 4-chloro-*N*-[(1-pyrolidinylamino)carbonyl]-benzensulfonamide (glycopyramide), glibenclamide (glyburide), gliclazide, 1-butyl-3-metanilylurea, carbutamide, glibonuride, glipizide, gliquidone, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, and tolylcyclamide), or pharmaceutically acceptable salts thereof. Further examples include phenylalanine derivatives (*e.g.*, nateglinide [*N*-(*trans*-4-isopropylcyclohexylcarbonyl)-*D*-phenylalanine] (cf. EP 196222 and EP 526171) of the formula



);

repaglinide [(*S*)-2-ethoxy-4-{2-[[3-methyl-1-[2-(1-piperidinyl)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl}benzoic acid] (cf. EP 589874, EP 147850 A2, in particular Example 11 on page 61, and EP 207331 A1); calcium (2*S*)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydro-2-isoindolinlycarbonyl)-propionate dihydrate (*e.g.*, mitiglinide (cf. EP 507534)); and glimepiride (cf. EP 31058). Further examples include DPP-IV inhibitors, GLP-1 and GLP-1 agonists.

DPP-IV is responsible for inactivating GLP-1. More particularly, DPP-IV generates a GLP-1 receptor antagonist and thereby shortens the physiological response to GLP-1. GLP-1 is a major stimulator of pancreatic insulin secretion and has direct beneficial effects on glucose disposal.

The DPP-IV inhibitor can be peptidic or, preferably, non-peptidic. DPP-IV inhibitors are in each case generically and specifically disclosed *e.g.* in WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 and WO 95/15309, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present

application by reference to these publications. Preferred are those compounds that are specifically disclosed in Example 3 of WO 98/19998 and Example 1 of WO 00/34241, respectively.

GLP-1 is an insulinotropic protein which is described, *e.g.*, by W.E. Schmidt et al. in *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 and in US 5,705,483.

The term "GLP-1 agonists" includes variants and analogs of GLP-1(7-36)NH_2 which are disclosed in particular in US 5,120,712, US 5,118666, US 5,512,549, WO 91/11457 and by C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Further examples include GLP-1(7-37), in which compound the carboxy-terminal amide functionality of Arg^{36} is displaced with Gly at the 37th position of the GLP-1(7-36)NH_2 molecule and variants and analogs thereof including GLN^9-GLP-1(7-37), D-GLN^9-GLP-1(7-37), acetyl LYS^9-GLP-1(7-37), LYS^{18}-GLP-1(7-37) and, in particular, GLP-1(7-37)OH, VAL^8-GLP-1(7-37), GLY^8-GLP-1(7-37), THR^8-GLP-1(7-37), MET^8-GLP-1(7-37) and 4-imidazopropionyl-GLP-1. Special preference is also given to the GLP agonist analog exendin-4, described by Greig *et al.* in Diabetologia 1999, 42, 45-50.

Also included in the definition "anti-diabetic agent" are insulin sensitivity enhancers which restore impaired insulin receptor function to reduce insulin resistance and consequently enhance the insulin sensitivity. Examples include hypoglycemic thiazolidinedione derivatives (*e.g.*, glitazone, (*S*)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-methyl)-2*H*-1-benzopyran-6-yl)methyl-thiazolidine-2,4-dione (englitazone), 5-{[4-(3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]-methyl}-thiazolidine-2,4-dione (darglitazone), 5-{[4-(1-methyl-cyclohexyl)methoxy)-phenyl]methyl}-thiazolidine-2,4-dione (ciglitazone), 5-{[4-(2-(1-indolyl)ethoxy)phenyl]methyl}-thiazolidine-2,4-dione (DRF2189), 5-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-ethoxy)]benzyl}-thiazolidine-2,4-dione (BM-13.1246), 5-(2-naphthylsulfonyl)-thiazolidine-2,4-dione (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)methyl]phenyl}methane (YM268), 5-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyethoxy]benzyl}-thiazolidine-2,4-dione (AD-5075), 5-[4-(1-phenyl-1-cyclopropanecarbonylamino)-benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)ethoxy)phenyl]methyl}-thiazolidine-2,4-dione, 5-[3-(4-chloro-phenyl])-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl)thiazolidine-2,4-dione, 5-[3-(4-chlorophenyl])-2-propynyl]-5-(4-fluorophenyl-sulfonyl)thiazolidine-2,4-dione, 5-{[4-(2-(methyl-2-pyridinyl-amino)-ethoxy)phenyl]methyl}-thiazolidine-2,4-dione (rosiglitazone), 5-{[4-(2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy)phenyl]-methyl}thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone), 5-{[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy)-phenyl]-methyl}-thiazolidine-2,4-dione (troglitazone), 5-[6-(2-fluoro-benzyloxy)naphthalen-2-ylmethyl]-

thiazolidine-2,4-dione (MCC555), 5-{[2-(2-naphthyl)-benzoxazol-5-yl]-methyl}thiazolidine-2,4-dione (T-174) and 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)benzamide (KRP297)).

Further anti-diabetic agents include, insulin signalling pathway modulators, like inhibitors of protein tyrosine phosphatases (PTPases), antidiabetic non-small molecule mimetic compounds and inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT); compounds influencing a dysregulated hepatic glucose production, like inhibitors of glucose-6-phosphatase (G6Pase), inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-Bpase), inhibitors of glycogen phosphorylase (GP), glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK); pyruvate dehydrogenase kinase (PDHK) inhibitors; inhibitors of gastric emptying; insulin; inhibitors of GSK-3; retinoid X receptor (RXR) agonists; agonists of Beta-3 AR; agonists of uncoupling proteins (UCPs); non-glitazone type PPARγ agonists; dual PPAR• / PPAR• agonists; antidiabetic vanadium containing compounds; incretin hormones, like glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1 agonists; beta-cell imidazoline receptor antagonists; miglitol; • $_2$-adrenergic antagonists; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "obesity-reducing agent" includes lipase inhibitors (*e.g.*, orlistat) and appetite suppressants (*e.g.*, sibutramine and phentermine).

An aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof is understood to be an active ingredient that has the property to inhibit the production of aldosterone. Aldosterone synthase (CYP11B2) is a mitochondrial cytochrome P450 enzyme catalyzing the last step of aldosterone production in the adrenal cortex, i.e., the conversion of 11-deoxycorticosterone to aldosterone. The inhibition of the aldosterone production with so-called aldosterone synthase inhibitors is known to be a successful variant to treatment of hypokalemia, hypertension, congestive heart failure, atrial fibrillation or renal failure. Such aldosterone synthase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (*e.g.*, US 2007/0049616).

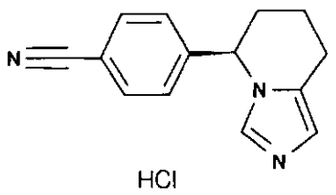
The class of aldosterone synthase inhibitors comprises both steroidal and non-steroidal aldosterone synthase inhibitors, the later being most preferred.

Preference is given to commercially available aldosterone synthase inhibitors or those aldosterone synthase inhibitors that have been approved by the health authorities.

The class of aldosterone synthase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole,

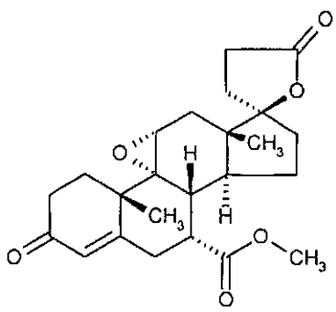
fadrozole (including the (+)-enantiomer thereof), as well as the steroidal aromatase inhibitor exemestane, or, in each case where applicable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The most preferred non-steroidal aldosterone synthase inhibitor is the (+)-enantiomer of the hydrochloride of fadrozole (US patents 4617307 and 4889861) of formula



or, if appropriable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred steroidal aldosterone antagonist is eplerenone (cf. EP 122232 A) of the formula



or Spironolactone; or, in each case, if appropriable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Aldosterone synthase inhibitors useful in said combination are compounds and analogs generically and specifically disclosed e.g. in US2007/0049616, in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to this publication. Preferred aldosterone synthase inhibitors suitable for use in the present invention include, without limitation 4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-3-methylbenzonitrile; 5-(2-chloro-4-cyanophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-5-carboxylic acid (4-methoxybenzyl)methylamide; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitrile; 5-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxylic acid butyl ester; 4-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-methoxybenzonitrile; 5-(2-Chloro-4-cyanophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-5-carboxylic acid 4-fluorobenzyl ester; 5-(4-Cyano-2-trifluoromethoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxylic acid methyl

ester; 5-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-5-carboxylic acid 2-isopropoxyethyl ester; 4-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-methylbenzonitrile; 4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-3-fluorobenzonitrile ; 4-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-methoxybenzonitrile; 3-Fluoro-4-(7-methylene-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)benzonitrile; *cis*-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-5-yl]benzonitrile; 4'-Fluoro-6-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitrile; 4'-Fluoro-6-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitrile or in each case, the (R) or (S) enantiomer thereof; or if appropriable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term aldosterone synthase inhibitors also include compounds and analogs disclosed in WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Furthermore Aldosterone synthase inhibitors also include compounds and analogs disclosed in U.S. patent applications US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 and in PCT applications WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 and in European patent application EP 1886695. Preferred aldosterone synthase inhibitors suitable for use in the present invention include, without limitation 8-(4-Fluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c1[1 ,41oxazine; 4-(5,6-Dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)-2-fluorobenzonitrile; 4-(5,6-Dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)-2,6-difluorobenzonitrile; 4-(5,6-Dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)-2-methoxybenzonitrile; 3-(5,6-Dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)benzonitrile; 4-(5,6-Dihvdro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)phthalonitrile; 4-(8-(4-Cyanophenyl)-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)benzonitrile; 4-(5,6-Dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)benzonitrile; 4-(5,6-Dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazin-8-yl)naphthalene-1-carbonitrile; 8-[4-(1 H-Tetrazol-5-yl)phenyl1-5,6-dihvdro-8H-imidazo[5,1-c][1 ,4]oxazine as developed by Speedel or in each case, the (R) or (S) enantiomer thereof; or if appropriable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "endothelin receptor blocker" includes bosentan.

The term "CETP inhibitor" refers to a compound that inhibits the cholesteryl ester transfer protein (CETP) mediated transport of various cholesteryl esters and triglycerides

from HDL to LDL and VLDL. Such CETP inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (*e.g.*, U.S. Pat. No. 6,140,343). Examples include compounds disclosed in U.S. Pat. No. 6,140,343 and U. S. Pat. No. 6,197,786 (*e.g.*, [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl- amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (torcetrapib); compounds disclosed in U.S. Pat. No. 6,723,752 (*e.g.*, (2R)-3-{[3-(4-Chloro-3-ethyl-phenoxy)-phenyl]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)-phenyl]-methyl]-amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compounds disclosed in U.S. patent application Ser. No. 10/807,838; polypeptide derivatives disclosed in U.S. Pat. No. 5,512,548; rosenonolactone derivatives and phosphate-containing analogs of cholesteryl ester disclosed in *J. Antibiot.*, 49(8): 815- 816 (1996), and *Bioorg. Med. Chem. Lett.;* 6:1951-1954 (1996), respectively. Furthermore, the CETP inhibitors also include those disclosed in WO2000/017165, WO2005/095409 and WO2005/097806.

Second agent of particular interest include Endothelin antagonists, renin inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, calcium channel blockers, diuretics, antidiabetic agents such as DPPIV inhibitors, and aldosterone synthase inhibitors.

Exemplification of the invention:

Abbreviations:

ATP: adenosine 5'-triphosphate	AS: Aldosterone Synthase
BINAP: racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	BOC: tertiary butyl carboxy
br: broad	bs: broad singlet
Ac: Acetyl	Atm: atmosphere
Aq: aqueous	calcd: calculated
Bn: benzyl	Boc: tert-butoxycarbonyl
BOP-Cl: Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphonic Chloride	CDI: carbonyldiimidazole
d: doublet	DAST: (diethylamino)sulfur trifluoride
dd: doublet of doublets	DCM: dichloromethane
DIEA: diisopropylethylamine	DME: 1,4-dimethoxyethane
DMF: *N,N*-dimethylformamide	DMSO: dimethylsulfoxide
DIPEA: N,N-diisopropylethylamine	DMAP: N,N-dimethylaminopyridine

DAD: diode array detector	DTT: dithiothreitol
DPPA: diphenylphosphorylazide	EDCI, EDIC: N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
EDTA: ethylenediamine tetraacetic acid	ESI: electrospray ionization
Et and EtOAc: ethyl and ethyl acetate	EDC: N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
HATU: *O*-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphate	HOBt: 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HBTU: 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphate	hrs: hours
HPLC: high pressure liquid chromatography HPLC-RT (retention time)	LC and LCMS: liquid chromatography and liquid chromatography and mass spectrometry
H: Hour(s)	HOAt: 1-hydroxy-7-azabezotriazole
IR: infrared	LDA: lithium diisopropylamide
MeOD: methanol-d4	MeOH: methanol
MS: mass spectrometry	m: multiplet
min: minutes	m/z: mass to charge ratio
Ms: mesyl	Me: methyl
M and mM: Molar and millimole(s)	Mg: milligram
n.d.: not determined	NMR: nuclear magnetic resonance
ppm: parts per million	Pr and iPr: propyl and isopropyl
Ph: Phenyl	Pd/C: Palladium on Carbom
PyBOP: benzotriazol-1-yloxy Tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphate	RT: room temperature
PS: polymer supported	RP: reverse phase
q: quartet	
s: singlet	t: triplet
TFA: trifluoroacetic acid	THF: tetrahydrofuran

TMSCl: trimethylsilyl chloride	TEA: triethylamine
Tf: triflate	tBu: tert-butyl
TLC: thin layer chromatography	Tris·HCl: aminotris(hydroxymethyl) methane hydrochloride
µL, mL and L: microlitre, millilitre and litre	UV: ultraviolet

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centrigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents, and catalysts utilized to synthesis the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compounds of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following examples.

The compounds in the examples 1-1 to 59-1 have been found to have IC_{50} values in the range of about 0.01 nM to about 10,000 nM for NEP.

The conditions for measuring the retention times are as follows:

HPLC condition A:

Column: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3.0 mm at 40 °C.

Flow rate: 2 mL / min

Mobile phase: H_2O (5 mM NH4+HCOO-)

Gradient: linear gradient from 5% to 95% MeCN in 2 min

Detection: DAD-UV at 200-400 nm

HPLC condition B:

Column: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3.0 mm at 40 °C.

Flow rate: 2mL/min

Mobile phase: 0.1% Formic acid
Gradient: linear gradient from 5% to 95% MeCN/MeOH in 2 min
Detection: UV at 215 nm

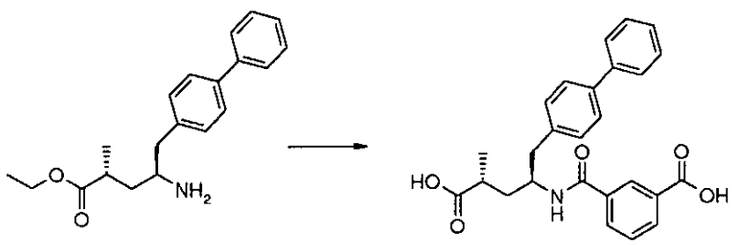
HPLC condition C:
Column: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3.0 mm at 40 °C.
Flow rate: 2 ml / min
Mobile phase: A) H_2O (5 mM NH4+HCOO-), B) 50% MeOH/50% MeCN
Gradient: linear gradient from 5% B to 95% B in 2 min
Detection: DAD-UV at 200-400 nm

HPLC condition D:
Column: Inertsil C8-3, 3 µm x 33 mm x 3.0 mm at 40 °C.
Flow rate: 2 ml / min
Mobile phase: A) H_2O (5 mM NH4+HCOO-), B) 50% MeOH/50%MeCN
Gradient: linear gradient from 40% B to 95% B in 2 min
Detection: UV at 214 nm

HPLC condition E
Column: Inertsil C8-3, 3 µm x 33 mm x 3.0 mm at 40 °C.
Flow rate: 2 ml / min
Mobile phase: A) H_2O (5 mM NH4+HCOO-), B) 50% MeOH/50%MeCN
Gradient: linear gradient from 60% B to 95% B in 2 min
Detection: UV at 214 nm

The relative stereochemistry was determined using two dimensional NMR. Under the reaction condition, it would be unexpected that the stereocenter bearing the bisphenyl-methyl group racemize. Therefore, the absolute stereochemistry was determined based on the relative stereochemistry and the absolute stereochemistry of the stereocenter bearing the bisphenyl-methyl group.

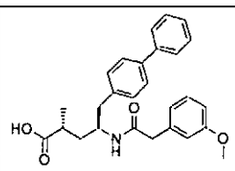
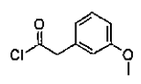
Example 1-1: Synthesis of N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-isophthalamic acid

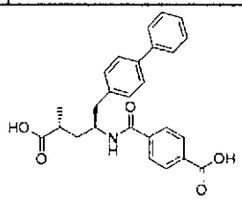
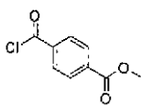


To a mixture of (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (70 mg, 0.201 mmol) and 3-chlorocarbonylbenzoic acid methyl ester (0.302 mmol) in methylene chloride (0.5 mL) is added pyridine (0.5 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The solvents are removed under reduced pressure and ethyl acetate is added. The solution is washed with aqueous 1M HCl and brine and the organic phase is dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by column chromatography using methylene chloride to furnish N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butyl)-isophthalamic acid.

Next, to a solution of N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butyl)-isophthalamic acid (0.287 mmol) in ethanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (1.2 mL, 1.12 mmol) and the mixture is stirred at 50-60 °C for 5 hours. The ethanol is removed under reduced pressure and water is added. The solution is acidified with 1M HCl and the mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-isophthalamic acid. HPLC Retention time 1.05 minutes (condition A); MS 432.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H).

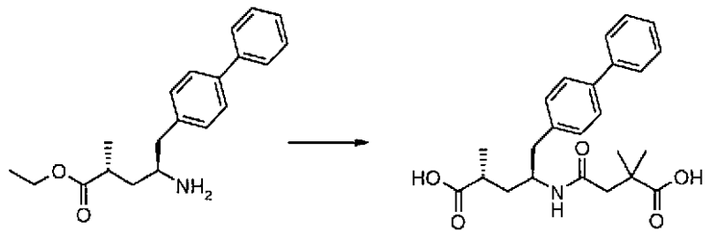
Following compounds are prepared using similar procedure as example 1-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagent	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 1-2	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.31 min. (A)	432.4

	[2-(3-methoxy-phenyl)-acetylamino]-2-methyl-pentanoic acid				
Example 1-3	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-terephthalamic acid		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.09 min. (A)	432.3

Example 1-2: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=5.56 Hz, 5.70 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.14 (t, J=8.34 Hz, 3H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.97 Hz, 1H).
Example 1-3: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 0.96 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.59 (td, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 7.85 (q, 4H), 10.46 (m, 1H).

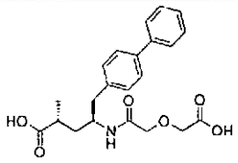
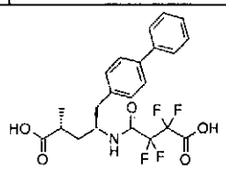
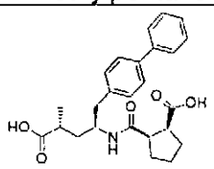
Example 2-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-3-methyl-butyrylamino)-2-methyl-pentanoic acid

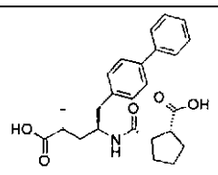
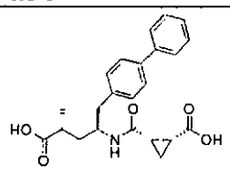
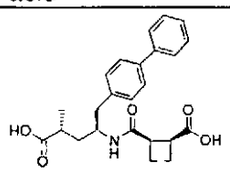
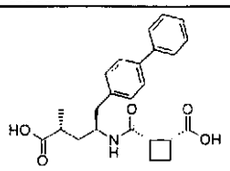
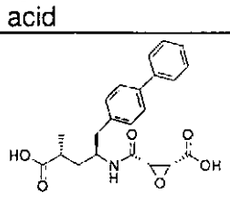


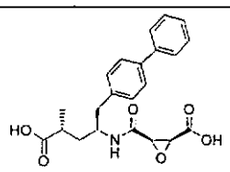
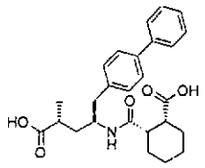
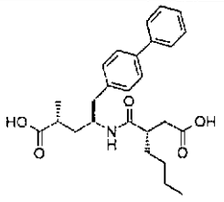
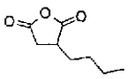
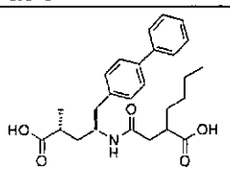
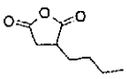
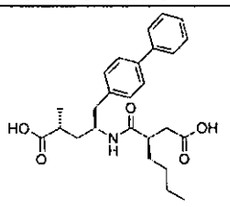
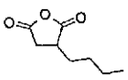
A solution of (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (100 mg, 0.287 mmol) and 3,3-dimethyl-dihydro-furan-2,5-dione (0.431 mmol) in 1:1 methylene chloride/pyridine (1.4 mL) is stirred at room temperature for 24 hours. The solvents are removed under reduced pressure and obtained residue is used directly in the subsequent hydrolysis reaction.
Next, to a solution of the obtained residue (0.287 mmol) in ethanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (2 mL, 6.97 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl, the organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced

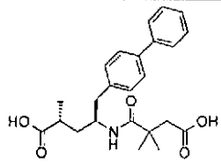
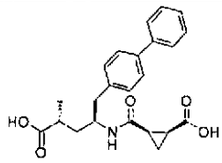
pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-3-methyl-butyrylamino)-2-methyl-pentanoic acid. HPLC Retention time 1.03 minutes (condition A); MS 412.4 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 0.97-1.07 (m, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.88 (s, broad, 1H).

Following compounds are prepared using similar procedure as example 2-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagent	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 2-2	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(2-carboxymethoxy-acetylamino)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.91 min. (A)	400.3
Example 2-3	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(3-carboxy-2,2,3,3-tetrafluoropropanamido)-2-methylpentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.06 min. (A)	456.3
Example 2-4	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopentanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.09 min. (A)	424.4

Example 2-5	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopentanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.12 min. (A)	424.4
Example 2-6	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.99 min. (A)	396.3
Example 2-7	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-yl-methyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclobutanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.01 min. (A)	410.3
Example 2-8	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-yl-methyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclobutanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.04 min. (A)	410.3
Example 2-9	 (2R,3S)-3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-yl-methyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-oxirane-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.87 min. (A)	398.3

Example 2-10	 (2S,3R)-3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-yl-methyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-oxirane-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.93 min. (A)	398.3
Example 2-11	 (1R*,2S*)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclohexanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 min. (A)	438.3
Example 2-12	 (S)-3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-heptanoic acid	 Pyridine used as solvent	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.28 min. (A)	440.3
Example 2-13	 2-[((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-methyl]-hexanoic acid	 Pyridine used as solvent	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.21 min. (A)	440.4
Example 2-14	 (R)-3-((2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-4-carboxypentan-2-ylcarbamoyl)heptanoic	 Pyridine used as solvent	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.24 min. (A)	440.3

	acid				
Example 2-15	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(3-carboxy-2,2-dimethylpropanamido)-2-methylpentanoic acid	 Pyridine used as solvent	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.13 min. (A)	412.3
Example 2-16	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid	 Pyridine used as solvent	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.99 min. (A)	396.3

Example 2-2: 1H NMR (400 MHz, MeCN-d3) • ppm 1.11 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.6 (d, J=7.58 Hz, 2H).

Example 2-3: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.16 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (t, 2H), 7.54 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.34Hz, 1H), 8.99 (d, J=8.58 Hz, 1H).

Example 2-4: 1H NMR (400 MHz, MeCN-d3) • ppm 1.07 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 5H), 4.0.6 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Example 2-5: 1H NMR (400 MHz, MeCN-d3) • ppm 1.09 (d, J=6.69 Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 3H), 4.0.6 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.71 Hz, 2H).

Example 2-6: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.05 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Example 2-7: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.01 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.31-2.42 (m,2H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 3H).

Example 2-8: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 3H).

Example 2-9: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.02 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.69 (d, J=5.05 Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.05 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.59 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 2-10: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.59 (d, J=5.18 Hz, 1H), 3.72 (d, J=4.93 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Example 2-11: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.30-2.08 (m, 11H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.76 (m,1H), 3.99 (m, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53-7.66 (m, 4H).

Example 2-12: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 0.88 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (dd, J=6.69 Hz, 6.57 Hz, 1H), 2.39 (dd, J=7.58 Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H).

Example 2-13: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 0.85 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (dd, J=7.71 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

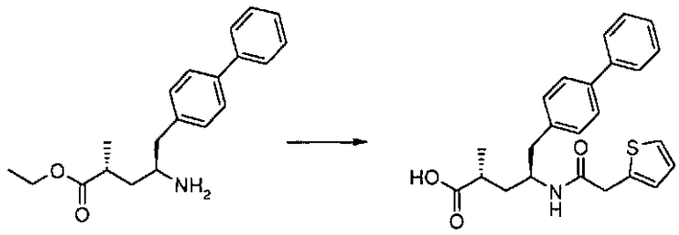
Example 2-14: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, J=9.09 Hz, 8.97 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=5.18 Hz, 4.67 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=0.63 Hz, 1.26 hz, 2H).

Example 2-15: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.02 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33

(d, J=7.20 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (dd, J=0.76 Hz, 1.14 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).

Example 2-16: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.05 (d, J=7.06 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.15 Hz, 2H), 8.19 (d, J=8.25 Hz, 1H).

Example 3-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid

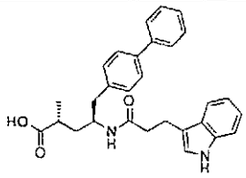
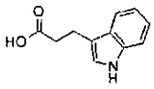
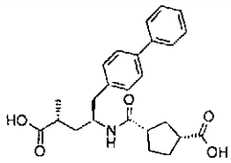
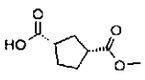
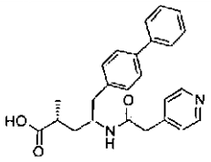
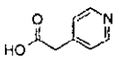
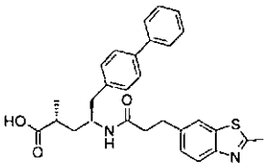
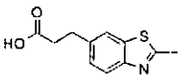


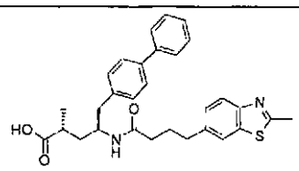
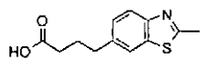
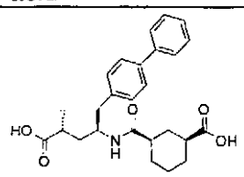
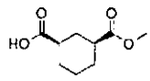
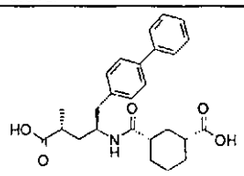
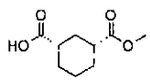
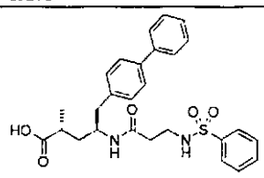
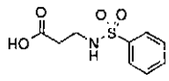
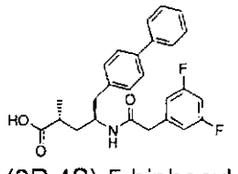
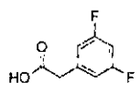
To a solution of thiophen-2-yl-acetic acid (0.144 mmol) in DMF (5 mL) is added HATU (0.216 mmol). After stirring the mixture at room temperature for 10 minutes, (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (0.144 mmol) and triethylamine (0.359 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and the mixture is washed with aqueous 1M HCl and brine. The organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid ethyl ester which is used directly in the subsequent hydrolysis reaction.

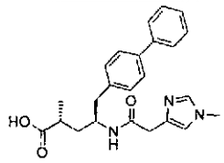
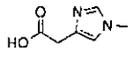
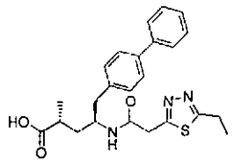
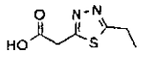
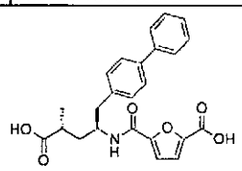
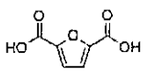
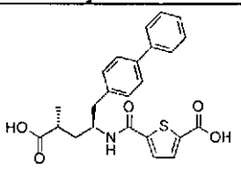
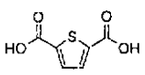
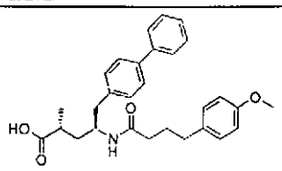
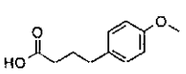
Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid ethyl ester (0.287 mmol) in ethanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (2 mL, 6.97 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl, the organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid. HPLC Retention time 1.23 minutes (condition A); MS 408.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, J=7.71 Hz,7.58 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=5.81 Hz, 5.66 Hz, 1H),

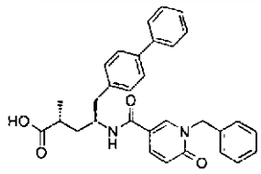
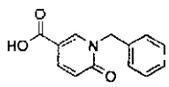
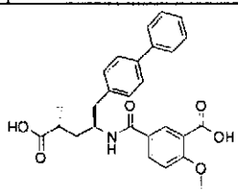
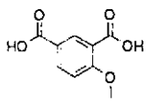
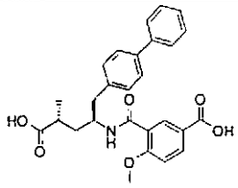
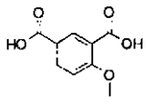
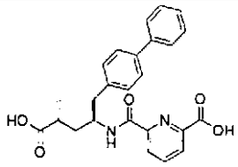
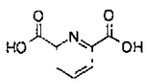
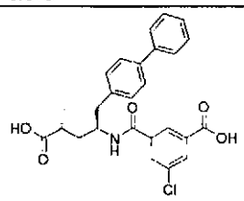
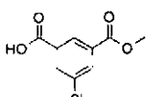
3.64 (d, J=1.26 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1H).

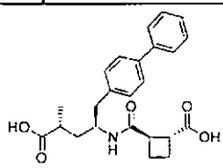
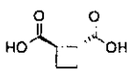
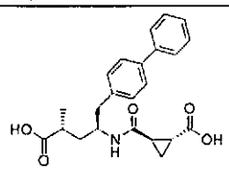
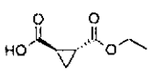
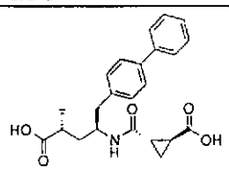
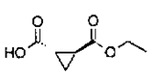
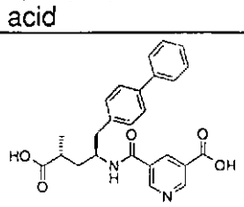
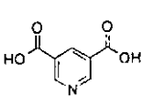
Following compounds are prepared using similar procedure as example 3-1 with appropriate reagents and conditions:

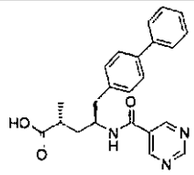
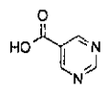
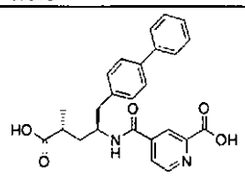
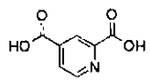
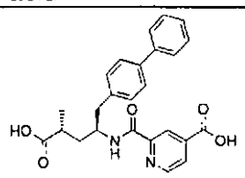
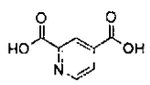
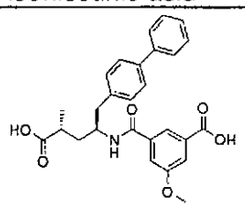
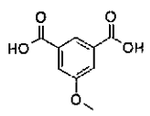
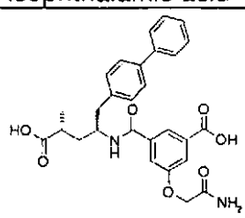
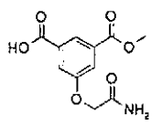
Example #	Product	Reagent	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 3-2	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-1H-indol-3-yl-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.31 min. (A)	455.4
Example 3-3	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopentanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.09 min. (A)	424.4
Example 3-4	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(2-pyridin-4-yl-acetylamino)-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.08 min. (A)	403.4
Example 3-5	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-propionylamino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 min. (A)	487.3

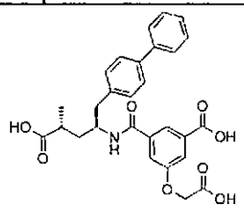
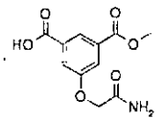
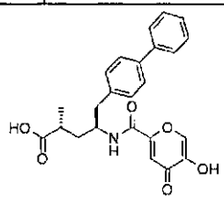
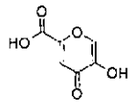
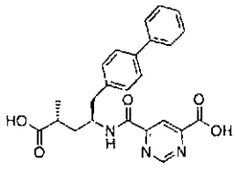
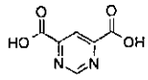
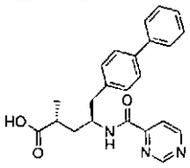
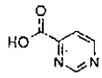
Example 3-6	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-butyrylamino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.26 min. (A)	501.3
Example 3-7	 (1S,3R)-3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclohexanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.08 min. (A)	438.4
Example 3-8	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclohexanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.09 min. (A)	438.4
Example 3-9	 (2R,4S)-4-(3-benzenesulfonylamino-propionylamino)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.19 min. (A)	495.3
Example 3-10	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.21 min. (A)	438.4

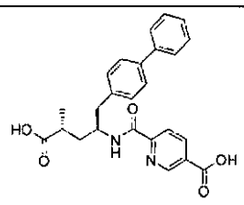
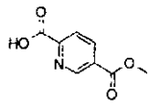
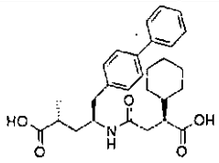
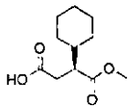
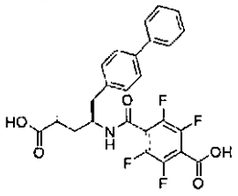
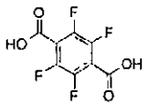
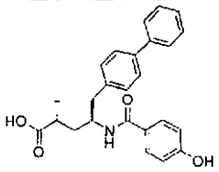
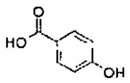
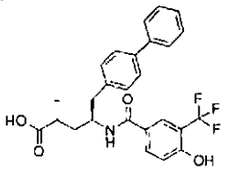
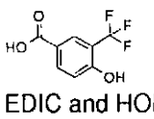
	4-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-2-methyl-pentanoic acid				
Example 3-11	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-acetylamino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.99 min. (A)	406.4
Example 3-12	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[2-(5-ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetylamino]-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15 min. (A)	438.3
Example 3-13	 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-furan-2-carboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.18 min. (A)	422.3
Example 3-14	 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.17 min. (A)	438.3
Example 3-15	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[4-(4-methoxy-phenyl)-	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.44 min. (A)	460.3

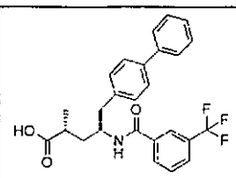
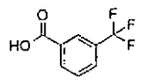
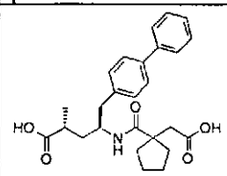
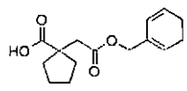
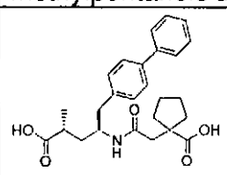
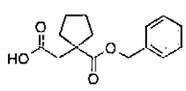
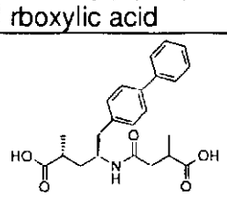
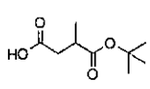
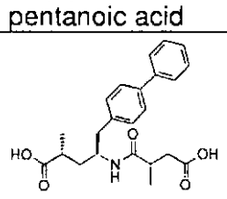
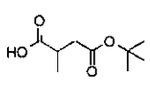
	butyrylamino]-2-methyl-pentanoic acid				
Example 3-16	 (2R,4S)-4-[(1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.28 min. (A)	495.3
Example 3-17	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-6-methoxy-isophthalamic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.31 min. (A)	462.3
Example 3-18	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-4-methoxy-isophthalamic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.24 min. (A)	462.3
Example 3-19	 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyridine-2-carboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.95 min. (A)	433.3
Example 3-20	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.02 min. (A)	466.2

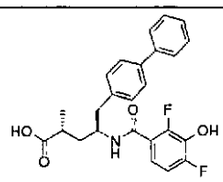
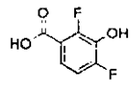
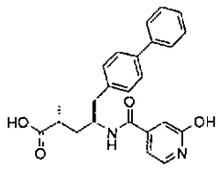
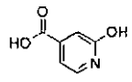
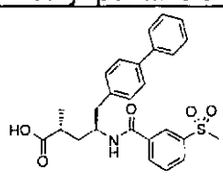
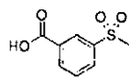
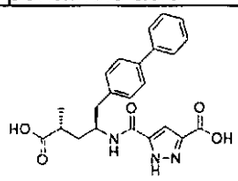
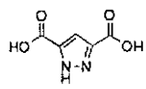
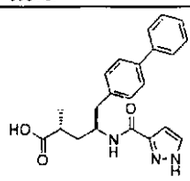
	ylmethyl-3-carboxy-butyl)-5-chloro-isophthalamic acid				
Example 3-21	 (1R*,2R*)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclobutanecarboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.97 min. (A)	410.3
Example 3-22	 (1R,2R)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-yl-methyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.01 min. (A)	396.3
Example 3-23	 (1S,2S)-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-yl-methyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-cyclopropanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.04 min. (A)	396.3
Example 3-24	 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-nicotinic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.04 min. (A)	433.2

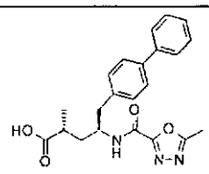
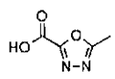
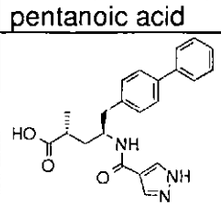
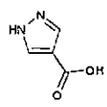
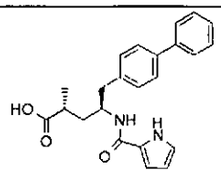
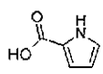
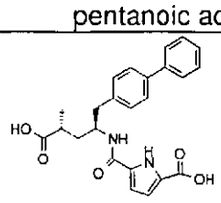
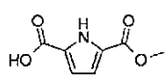
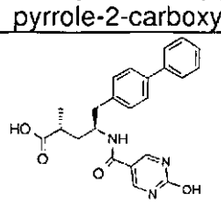
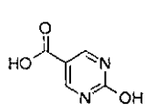
Example 3-25	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(pyrimidine-5-carboxamido)pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.40 min. (A)	390.3
Example 3-26	 4-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyridine-2-carboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.07 min. (A)	433.3
Example 3-27	 2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-isonicotinic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.14 min. (A)	433.3
Example 3-28	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-5-methoxy-isophthalamic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.00 min. (A)	462.0
Example 3-29	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-5-	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.98 min. (A)	505.2

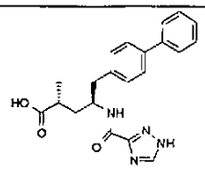
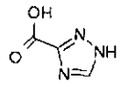
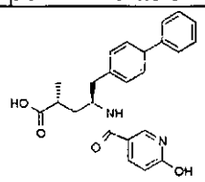
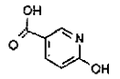
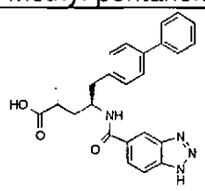
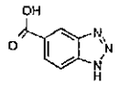
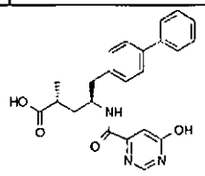
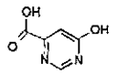
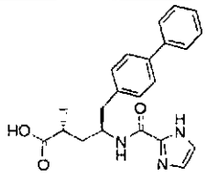
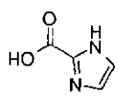
	carbamoylmethoxy-isophthalamic acid				
Example 3-30	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-5-carboxymethoxy-isophthalamic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.99 min. (A)	506.2
Example 3-31	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.32 min. (A)	422.2
Example 3-32	 6-((2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-4-carboxypentan-2-ylcarbamoyl)pyrimidine-4-carboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.24 min. (A)	434.2
Example 3-33	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(pyrimidine-4-carboxamido)pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.41 min. (A)	390.2

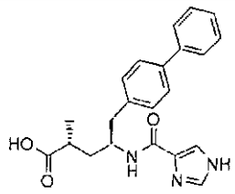
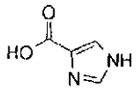
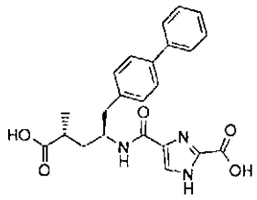
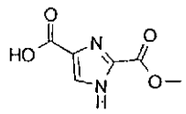
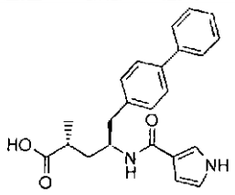
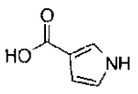
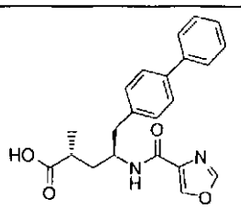
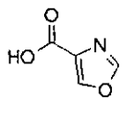
Example 3-34	 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-nicotinic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.24 min. (A)	433.2
Example 3-35	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-((S)-3-carboxy-3-cyclohexyl-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.17 min. (A)	466.4
Example 3-36	 N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-2,3,5,6-tetrafluoro-terephthalamic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.22 min. (A)	504.1
Example 3-37	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(4-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.26 min. (A)	404.2
Example 3-38	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(4-hydroxy-3-trifluoromethyl-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.48 min. (A)	472.1

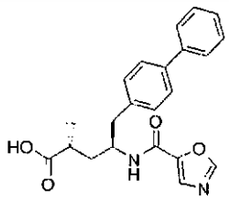
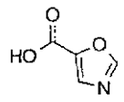
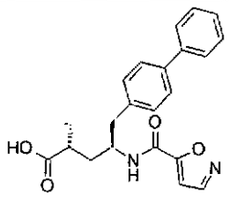
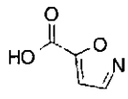
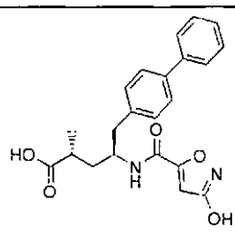
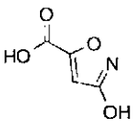
Example 3-39	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.53 min. (A)	456.2
Example 3-40	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(1-(carboxymethyl)cyclopentanecarboxamido)-2-methylpentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.20 min. (A)	438.3
Example 3-41	 1-(2-((2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-4-carboxypentan-2-ylamino)-2-oxoethyl)cyclopentanecarboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 min. (A)	438.3
Example 3-42	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-butyrylamino)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 min. (A)	398.4
Example 3-43	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(3-carboxy-2-methylpropanamido)-2-methylpentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.99 min. (A)	398.4

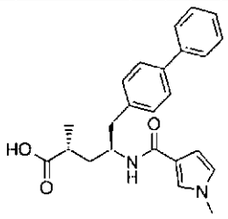
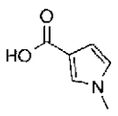
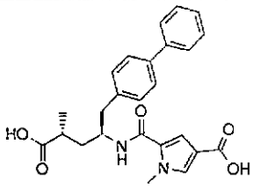
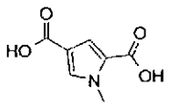
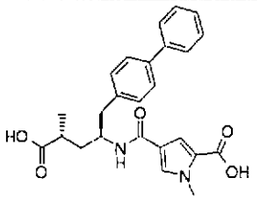
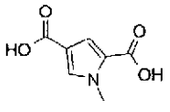
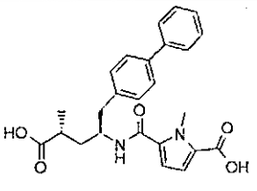
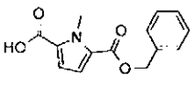
Example 3-44	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(2,4-difluoro-3-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.55 min. (B)	440.0
Example 3-45	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(2-hydroxy-pyridine-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.33 min. (B)	405.0
Example 3-46	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-methanesulfonyl-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.33 min. (A)	466.2
Example 3-47	 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.32 min. (A)	422.2
Example 3-48	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.13 min. (A)	378.0

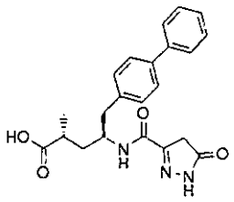
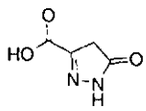
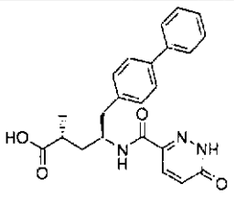
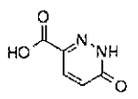
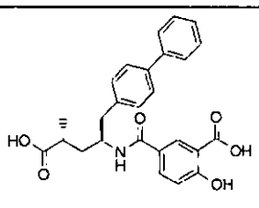
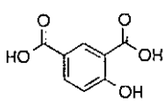
Example 3-49	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(5-methyl-[1,3,4]oxadiazole-2-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.95 min. (D)	394.0
Example 3-50	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1H-pyrazole-4-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.26 min. (A)	378.3
Example 3-51	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.45 min. (A)	377.3
Example 3-52	 5-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.28 min. (A)	421.2
Example 3-53	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-hydroxypyrimidine-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid	 EDIC and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, THF, MeOH, 50 °C	1.42 min. (C)	406.3

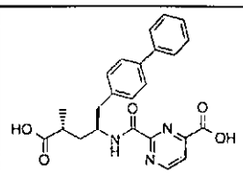
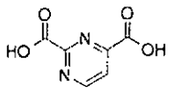
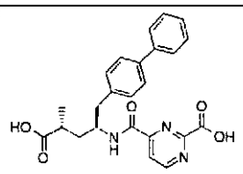
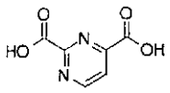
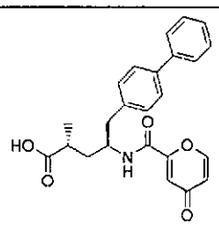
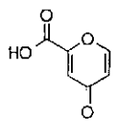
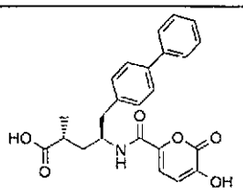
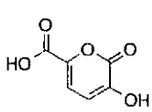
Example 3-54	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1H-[1,2,4]triazole-3-carbonyl)-amino]-pentanoic acid	 EDIC and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, THF, EtOH, RT	1.12 min. (A)	379.3
Example 3-55	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(6-hydroxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 EDCI and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.43 min. (B)	405
Example 3-56	 (2R,4S)-4-[(1H-benzotriazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid	 EDCI and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.61 min. (B)	429
Example 3-57	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(6-hydroxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 EDCI and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.57 min. (B)	406
Example 3-58	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(1H-imidazole-2-carbonyl)-amino]-2-	 EDCI and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.19 min. (C)	378.3

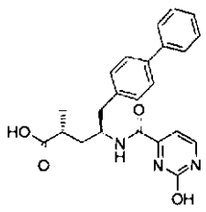
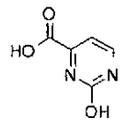
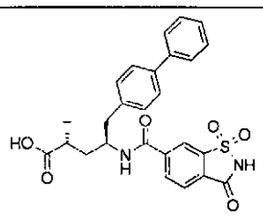
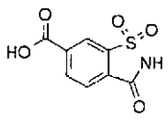
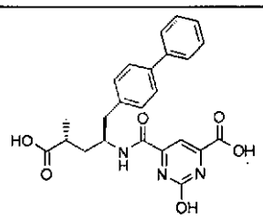
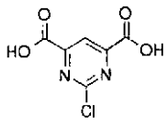
	methyl-pentanoic acid				
Example 3-59	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(1H-imidazole-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 EDCI and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.16 min. (C)	378.3
Example 3-60	 4-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1H-imidazole-2-carboxylic acid	 Intermediate 27	Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 min. (C)	422.3
Example 3-61	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1H-pyrrole-3-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.29 min. (C)	377.1
Example 3-62	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.14 min. (C)	379.1

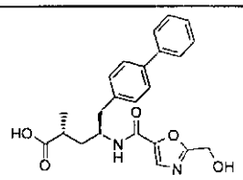
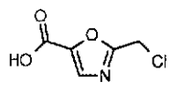
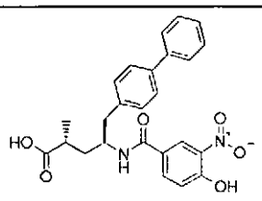
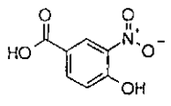
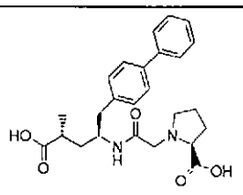
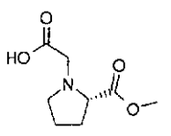
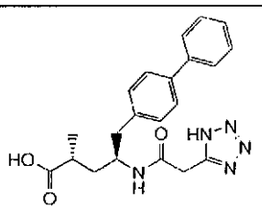
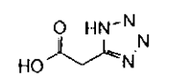
	2-methyl-4-[(oxazole-4-carbonyl)-amino]-pentanoic acid				
Example 3-63	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(oxazole-5-carbonyl)-amino]-pentanoic acid	 EDCI and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.10 min. (C)	379.2
Example 3-64	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 plus Intermediate 2	BCl_3, DCM. RT	1.18 min. (C)	379.3
Example 3-65	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	 EDCI and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.22 min. (C)	395.2

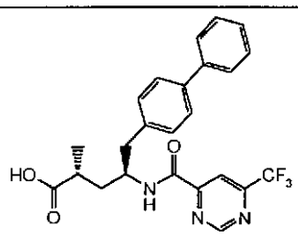
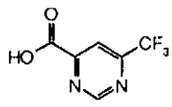
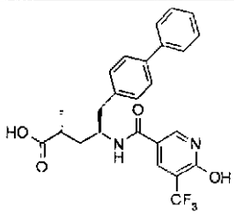
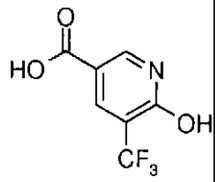
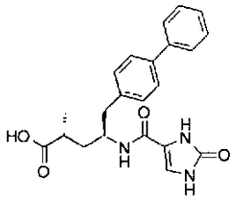
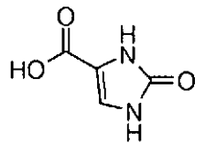
Example 3-66	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.32 min. (C)	392.1
Example 3-67	 5-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid	 EDCI and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.93 min. (C)	436.3
Example 3-68	 5-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid	 EDCI and HOBt used instead of HATU	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.97 min. (C)	436.3
Example 3-69	 5-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.05 min. (C)	435.3

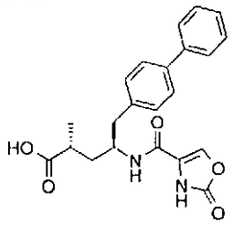
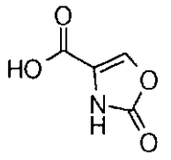
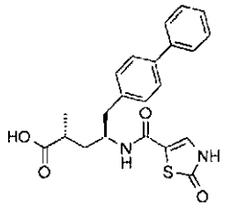
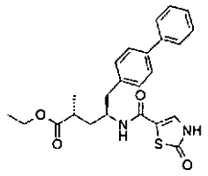
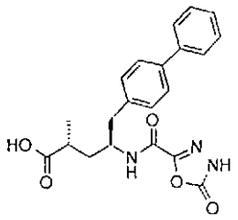
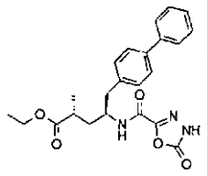
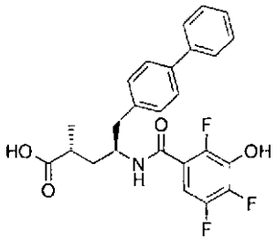
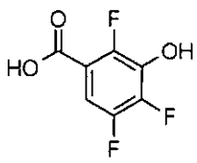
	ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid				
Example 3-70	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 min. (C)	394.2
Example 3-71	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-3-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 min. (C)	406.1
Example 3-72	 N-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butyl)-6-hydroxy-isophthalamic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 min. (C)	448.3

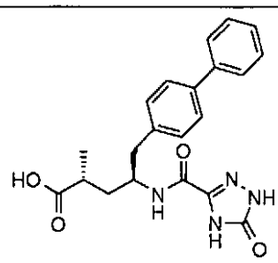
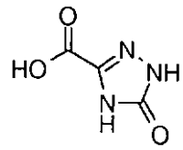
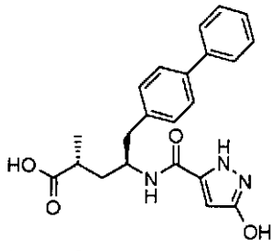
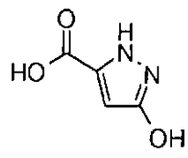
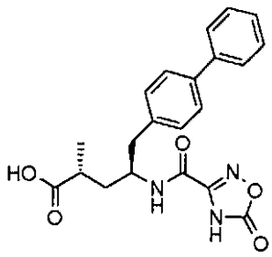
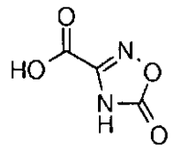
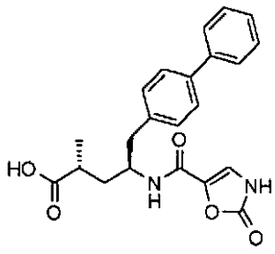
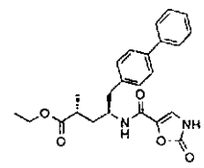
Example 3-73	 2-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.19 min. (C)	434.1
Example 3-74	 4-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrimidine-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.96 min. (C)	434.3
Example 3-75	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-pentanoic acid	 plus Intermediate 2	BCl_3, DCM. RT	1.21 min. (C)	406.1
Example 3-76	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-6-oxo-6H-	 plus Intermediate 2	BCl_3, DCM. RT	1.13 min. (C)	422.1

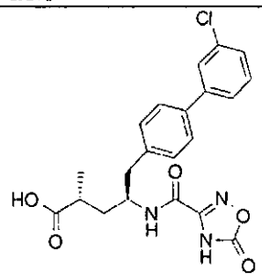
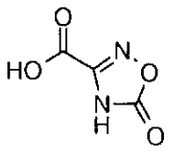
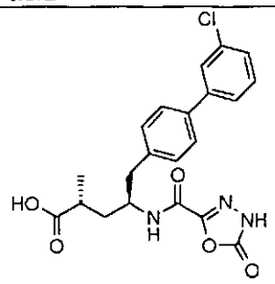
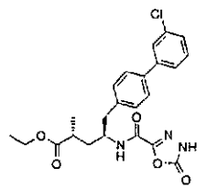
	pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid				
Example 3-77	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(2-hydroxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.20 min. (C)	406.2
Example 3-78	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihydro-1H-1-benzo[d]isothiazole-6-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 min. (C)	493.1
Example 3-79	 6-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-2-hydroxy-pyrimidine-4-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.04 min. (C)	450.3

Example 3-80	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(2-hydroxymethyl-oxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, THF, RT	1.30 min. (C)	409.4
Example 3-81	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-(4-hydroxy-3-nitro-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.28 min. (C)	449.0
Example 3-83	 (S)-1-[((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-methyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, THF, RT	1.05 min. (C)	439.2
Example 3-84	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-	 BOP-Cl instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	0.70 min. (D)	394.0

	2-methyl-4-(2-1H-tetrazol-5-yl-acetylamino)-pentanoic acid				
Example 3-85	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-pentanoic acid		Aq. NaOH, MeOH, RT	1.38 min. (D)	458.1
Example 3-86	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)-2-methylpentanoic acid		Aq. NaOH, MeOH, RT	1.62 min. (B)	473.1
Example 3-87	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazole-4-carboxamido)pentanoic acid	 EDCI and HOAt Used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.50 min. (B)	394.2

Example 3-89	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrooxazole-4-carboxamido)pentanoic acid		Aq. NaOH, MeOH, RT	1.62 min. (B)	395.3
Example 3-90	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrothiazole-5-carboxamido)pentanoic acid	 Hydrolysis of Example 56-1	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.65 min. (B)	411.2
Example 3-91	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoic acid	 Hydrolysis of Example 57-1	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.63 min. (B)	396.2
Example 3-92	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2,4,5-trifluoro-3-hydroxybenzamido)pentanoic acid	 EDCI and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.60 min. (B)	458.1

Example 3-93	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamido)pentanoic acid	 EDCI and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.48 min. (B)	395.3
Example 3-94	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxy-1H-pyrazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid	 EDCI and HOAt used instead of HATU	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.66 min. (B)	394.3
Example 3-95	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoic acid	 Intermediate 35	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.83 min. (B)	396.2
Example 3-96	 (2R,4S)-5-(biphenyl-4-	 Hydrolysis of Example 58-1	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.72 min. (B)	395.2

	yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamido)pentanoic acid				
Example 3-97	 (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoic acid	 Intermediate 35	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.64 min. (B)	430.2
Example 3-98	 (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoic acid	 Hydrolysis of Example 59-1	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.60 min. (B)	430.1

Example 3-2: 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) • ppm 1.28 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.47 (M, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.7 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Example 3-3: 1H NMR (400 MHz, Acetone-d6) • ppm 1.36 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 5H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 4.48 (M, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 2H), 7.80 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.87 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Example 3-4: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (dd, J=8.84 Hz, 8.72 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=5.43 Hz, 5.32

Hz, 1H), 3.72(d, J=5.81 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=6.32 Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.09 Hz, 1H), 8.53 (d, J=6.32 Hz, 2H).

Example 3-5: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.01 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.66 (dd, J=7.33 Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.73(dd, J=5.81 Hz, 5.61 Hz, 1H), 2.99 (t, J=7.20 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Example 3-6: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.18 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (dd, J=5.43 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.57 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.22 Hz, 1H).

Example 3-9: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) • ppm 1.09 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 d, J=7.45 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.58 Hz, 1H).

Example 3-10: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=6.32 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-11: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=5.68 Hz, 5.81 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.08 Hz, 3H), 7.59 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Example 3-12: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 3-13: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.19 (d, J=3.66 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Example 3-14: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H),

7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.71 (d, J=3.92 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.92 Hz, 1H).

Example 3-15: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 3-16: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.80 (d,J=6.57 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.15 (q, 2H), 6.47 (d, J=9.47 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.44 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-17: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.46 Hz, 1H), 12.04 (s, broad, 1H), 12.84 (s, broad, 1H).

Example 3-18: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.98-8.07 (m, 3H).

Example 3-19: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18-8.26 (m, 3H), 9.02 (d, J=9.22 Hz, 1H).

Example 3-20: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.32 (m,1H), 8.57 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-21: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.04 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.71 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 3H).

Example 3-22: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Example 3-23: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Example 3-24: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.88 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.14 (dd, J=14.02 Hz, 2H).

Example 3-25: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.21 Hz, 8.34 Hz, 2H), 8.60 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.02 (m, 2H), 9.24 (m, 1H).

Example 3-26: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), (7.90 m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.83 (d, J=4.42 Hz, 1H).

Example 3-27: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.93 Hz, 1H).

Example 3-28: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-29: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 3-30: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-31: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.72,1H).

Example 3-32: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.85 (dd, J=7.45 Hz, 6.19 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=7.96 Hz, 8.08 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.03 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 14.16 (s, 1H).

Example 3-33: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (dd, J=6.06 Hz, 6.06 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=7.83 Hz, 7.96 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1.26 Hz, 1H), 8.91 (d, J=9.35 Hz, 1H), 9.03 (d, J=5.05 Hz, 1H), 9.34 (d, J=1.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

Example 3-34: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.45 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.83 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.10 (m, 1H).

Example 3-36: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.87 (d, J=8.49 Hz, 1H).

Example 3-37: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.92 (s, broad, 1H).

Example 3-38: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-39: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 3-40: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.54 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.82 (d, J=7.83 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H).

Example 3-41: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53 (m, 7H), 1.96 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=6.95 Hz, 6.06

Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H).

Example 3-42: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.07, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (dd, J=8.21 Hz, 8.21 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=6.19 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=6.95 Hz, 7.83 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

Example 3-43: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.09 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.15 (dd, J=7.96 Hz, 7.96 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=6.44 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

Example 3-44: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) • ppm 1.19 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.62 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 (dd, J=14.20, 5.90 Hz, 2 H) 4.49 - 4.61 (m, 1 H) 6.63 (dd, J=8.10, 4.50 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=8.20, 1.80 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.56 (t, J=8.10 Hz, 4 H) 7.75 (dt, J=8.53, 2.15 Hz, 1 H).

Example 3-45: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) • ppm 1.17 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.61 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 1 H) 2.80 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 - 4.40 (m, 1 H) 6.53 - 6.60 (m, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.19 - 7.38 (m, 6 H) 7.43 - 7.55 (m, 4 H).

Example 3-46: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.83 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 3-47: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.28(d, J=8.34, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.05-8.45 (m, broad, 1H).

Example 3-48: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Example 3-49: 1H NMR (400 MHz, MeOD) • ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.51 - 2.63 (m, 4 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 8.94 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

Example 3-50: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.00 (s, broad, 2H).

Example 3-51: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): • ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 - 1.66 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 6.79-6.81 (dd, J=1.26 Hz, 1.52 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H).

Example 3-52: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): • ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 - 1.68 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.91-2.93 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.68-6.69 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H).

Example 3-53: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 – 1.56 (m, 1H), 1.83 – 1.90 (m, 1H), 2.41 – 2.51 (m, 1H), 2.80 (A of AB, J = 14.5 Hz, 1H), 2.81 (B of AB, J = 14.5 Hz, 1 H) 4.14 – 4.23 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.35 (m, 1H) 7.42 – 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.65 (m, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.65 (br s, 2 H) 12.04 (br s, 1 H).

Example 3-54: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.09 (s, broad, 0.35H), 8.33 (s, broad, 0.5H), 8.61-8.81 (m, 2H), 12.04 (s, broad, 1h), 14.42 (s, broad, 0.45 H), 14.88 (s, broad, 0.35 H).

Example 3-55: 1H NMR (400 MHz, MeOD) • ppm 1.19 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.50 - 2.65 (m, 1 H) 2.83 - 2.97 (m, 2 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 6.51 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H).

Example 3-56: 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) • ppm 1.17 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.74 (ddd, J=14.24, 10.77, 3.66 Hz, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 1 H) 7.22 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 7.56 - 7.64 (m, 4 H) 7.85 (br. s., 1 H).

Example 3-57: 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.64 - 1.69 (m, 2 H) 2.43 - 2.50 (m, 1 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.88 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 4 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 - 7.54 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 8.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H).

Example 3-58: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.37 (d, J=9.35 Hz, 1H).

Example 3-59: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.79 (s, broad, 1H).

Example 3-60: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, J=9.09 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H).

Example 3-61: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 6.45-6.46 (q, J=2.53 Hz, 4.29 Hz, 1H), 6.71-6.73 (q, J=2.27 Hz, 4.45 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).

Example 3-62: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.62 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.77, 9.47, 4.04 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.16 - 4.31 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 8.15 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.01 Hz, 1 H).

Example 3-63: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H).

Example 3-64: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.05 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.58 (ddd, J=13.89, 9.73, 4.17 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.29 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 (dt, J=3.73, 1.80 Hz, 0 H) 2.77 - 2.94 (m, 2 H) 4.19 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1 H).

Example 3-65: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.34

Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.66 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.66 (s, broad, 1H).

Example 3-66: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.59 (ddd, J=14.02, 9.98, 4.55 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 - 2.82 (m, 1 H) 2.89 (dd, J=13.64, 7.58 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.23 (dd, J=9.60, 7.07 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

Example 3-67: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 3-68: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.14 (d, J=9.09 Hz, 1H).

Example 3-69: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.80-2.81 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.59-6.60 (d, J=4.04 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=4.04 Hz, 1H), 7.28-7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.12-8.14 (d, J=8.84 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)

Example 3-70: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.64, 9.47, 4.17 Hz, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 2 H) 4.18 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.97 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Example 3-71: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.56 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 2.74 - 2.96 (m, 2 H) 4.15 - 4.29 (m, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 7.75 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

Example 3-72: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.99-7.01 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.94-7.97 (dd,

J=2.27 Hz, 1H), 8.25-8.27 (d, J=8.34 Hz, 1H), 8.31-8.32 (d, J=2.27 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 12.02 (s, 1H).

Example 3-73: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.19-1.21 (d, J=7.33 Hz, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.98-3.00 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 6 H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.18-8.19 (d, J=4.80 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=4.80, 1H).

Example 3-74: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.41-7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.07-8.08 (d, J=5.05 Hz, 1H), 8.94-8.96 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.18-9.19 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.58 (s, 1H).

Example 3-75: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d, 4 H) 1.51 - 1.69 (m, 1 H) 1.87 (ddd, J=13.83, 9.66, 4.04 Hz, 1 H) 2.43 (ddd, J=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 2 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 1 H) 6.42 (dd, J=5.81, 2.53 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 8.22 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 12.07 (br. s., 1 H).

Example 3-76: 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.06 Hz, 3 H) 1.62 (s, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 6.71 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=7.52 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.16 Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.57 (d, *J*=7.98 Hz, 2 H) 7.64 (s, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H).

Example 3-77: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.27(d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, J= 8.34 Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.63-8.65 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

Example 3-78: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.61 (ddd, J=14.02, 10.11, 4.42 Hz, 1 H) 1.90 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.86 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 4.23 - 4.32 (m, 2 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.96 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.64 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Example 3-79: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ ppm 1.16-1.18 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 5H), 8.61-8.63 (d, J=9.53, 1H).

Example 3-80: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H).

Example 3-81: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.98 (dd, J=8.59 and 2.27, 1H), 8.34 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.27 Hz, 1H), 11.57 (s, broad, 1H).

Example 3-83: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 2 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 2.43 (td, J=4.74, 2.65 Hz, 1 H) 2.70 (dd, J=13.39, 7.33 Hz, 1 H) 2.75 - 2.85 (m, 1 H) 3.04 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 3.96 - 4.10 (m, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 8.36 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Example 3-84: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.78 - 1.87 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 2.73 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 2 H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H).

Example 3-85: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.08 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.86 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 9.11 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 12.01 (br. s., 1 H).

Example 3-86: 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 1.04 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.56 (ddd, *J*=14.1, 10.7, 3.7 Hz, 1 H), 2.38 - 2.54 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 3 H), 4.18 - 4.35 (m, 1 H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.26 (dt, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.97 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H).

Example 3-87: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.44 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1 H), 1.85 (ddd, *J*=13.6, 9.4, 4.0 Hz, 1 H), 2.42 (ddd, *J*=9.3, 7.1, 4.6 Hz, 1 H), 2.78 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 4.02 - 4.19 (m, 1 H), 7.00 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33

(t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 7.61 - 7.71 (m, 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H), 12.03 (br. s., 1 H).

Example 3-89: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.48 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 4.6 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, *J*=13.8, 9.6, 4.2 Hz, 1 H), 2.43 (ddd, *J*=9.4, 7.0, 4.6 Hz, 1 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.98 - 4.22 (m, 1 H), 7.27 (m, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.34 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (m, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 12.04 (br. s., 1 H).

Example 3-90: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H),1.63 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J*=9.7, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.22-4.39 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1H).

Example 3-91: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.68 (ddd, *J*=14.2, 10.4, 4.2 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.88 (dd, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 2H).

Example 3-92: 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=14.2, 10.5, 3.9 Hz, 1 H) 1.86 - 1.92 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 4.21 - 4.37 (m, 1 H) 6.84 (dd, *J*=8.5, 5.4 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, *J*=10.7, 8.5, 6.1 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H)

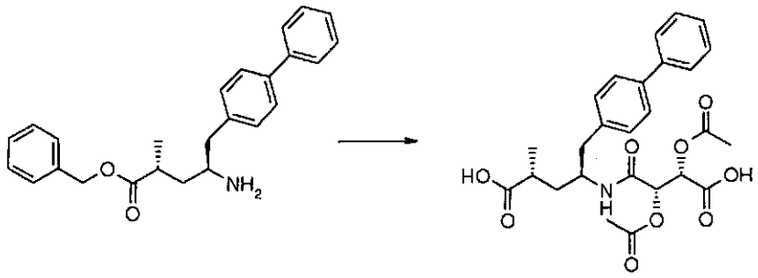
Example 3-93: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.49 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, *J*=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 (ddd, *J*=10.6, 6.9, 4.0 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 4.24 - 4.50 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H)

Example 3-94: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.53 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.7, 9.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, *J*=9.2, 7.1, 4.7 Hz, 1 H) 2.75 - 2.90 (m, 2 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

Example 3-95: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 2.00 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.86 - 2.91 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H)

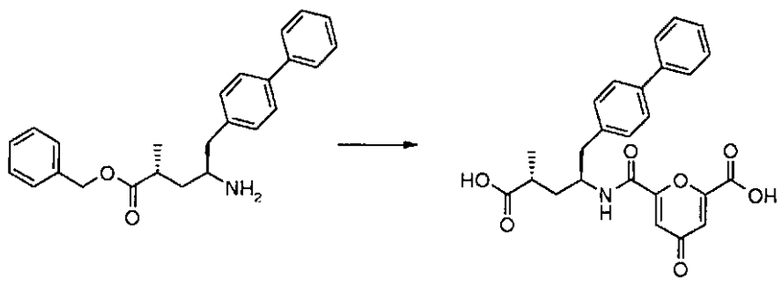
Example 3-96: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.75 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 4.06 - 4.24 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.24 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

Example 4-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-((2S,3S)-2,3-diacetoxy-3-carboxy-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid



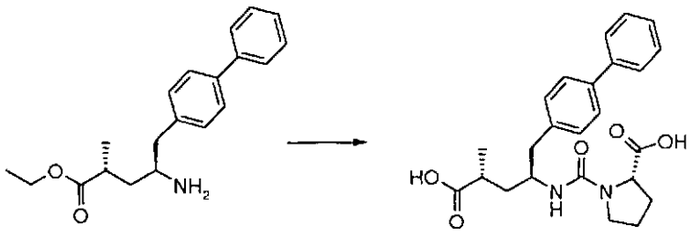
A solution of (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester hydrochloride (100 mg, 0.287 mmol) and acetic acid (3S,4S)-4-acetoxy-2,5-dioxo-tetrahydro-furan-3-yl ester (0.431 mmol) in 1:1 methylene chloride/pyridine (1.4 mL) is stirred at room temperature for 24 hours. The solvents are removed under reduced pressure and obtained residue is used directly in the subsequent hydrolysis reaction. Next, a solution of the benzyl ester in ethyl acetate is hydrogenated at 1 atm over 10% Pd/C for 18 hours. Methanol is added and the catalyst is filtered through Celite. The Solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10-100% MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-((2S,3S)-2,3-diacetoxy-3-carboxy-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid. HPLC Retention time 0.95 minutes (condition A); MS 500.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.70 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.38 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.72 Hz, 1H).

Example 5-1: Synthesis of 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid



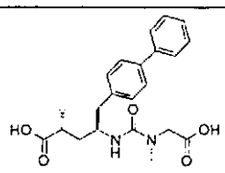
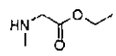
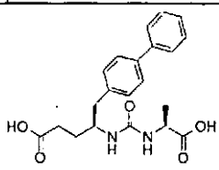
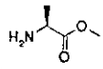
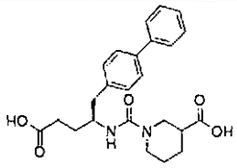
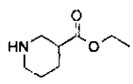
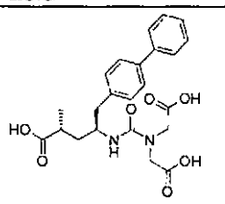
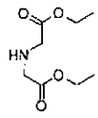
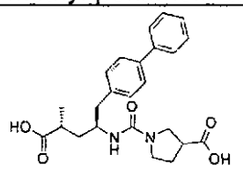
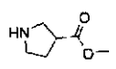
To a solution of 4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylic acid (99 mg. 0.535 mmol) in DMF (10 mL) is added HOBt (98 mg. 0.643 mmol) and EDCI (123 mg, 0.643 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 10 minutes. To this is then added (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester hydrochloride (200 mg, 0.535 mmol) and triethylamine (0.224 mL, 1.61 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 48 hours. Water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and brine and is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10-100% MeCN/water (0.1% TFA) to elute the product, 6-((1S,3R)-3-benzyloxycarbonyl-1-biphenyl-4-ylmethyl-butylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid. MS 540.2 (M+1). Next, to a solution of 6-((1S,3R)-3-benzyloxycarbonyl-1-biphenyl-4-ylmethyl-butylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid (100 mg, 0.185 mmol) in methylene chloride (5 mL) is added BCl_3 (65.1 mg, 0.556 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture is acidified to pH 2-3 with aqueous 1M HCl and is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and brine and is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10-100% MeCN/water (0.1% TFA) to elute the product. The proper fractions are lyophilized to furnish 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid. MS 450.1 (M+1); ^{1}H-NMR (400 Hz, DMSO-d6); • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.08 Hz, 6.57 Hz, 3H), 7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.61 (d, J=8.72 Hz, 1H).

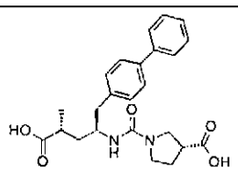
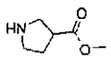
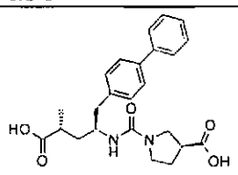
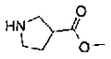
Example 6-1: Synthesis of (S)-1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid



To a vigorously stirred 1:1 mixture of methylene chloride/8 % aqueous $NaHCO_3$ (30 mL) at 0 °C is added triphosgene (114 mg , 0.384 mmol). After stirring the mixture at 0 °C for 5 minutes, (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (400 mg, 1.15 mmol) is added and stirring is continued for 15 minutes. The organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.
Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (1.15 mmol) in methylene chloride (10 mL) is added (S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (1.15 mmol) and diisopropylethylamine (2.3 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is washed with aqueous 1M HCl and the organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography using hexane/methylene chloride to elute the product.
Next, to a solution of the obtained residue (0.287 mmol) in ethanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (2 mL, 6.97 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl, the organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (S)-1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid. HPLC Retention time 0.97 minutes (condition A); MS 425.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.84 (m,1H), 6.00 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).
Following compounds are prepared using similar procedure as example 6-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagent	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)

Example 6-2	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxymethyl-3-methyl-ureido)-2-methyl-pentanoic acid	 Triethylamine instead of diisopropylethylamine	Aq. NaOH, EtOH, RT	0.94 min. (A)	399.3
Example 6-3	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-((S)-1-carboxy-ethyl)-ureido]-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 min. (A)	399.3
Example 6-4	 1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-piperidine-3-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15 min. (A)	439.3
Example 6-5	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,3-bis-carboxymethyl-ureido)-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.90 min. (A)	443.3
Example 6-6	 1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 min. (A)	425.3

Example 6-7	 (R)-1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.16 min. (A)	425.2
Example 6-8	 (S)-1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.17 min. (A)	425.2

Example 6-2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.02 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H).

Example 6-3: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.20 (d, J=7.20, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (m,1H), 4.06 (m, 1H), 5.99 (d, J=8.46 Hz, 1H), 6.07 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Example 6-4: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.28 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H).

Example 6-5: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 3.83 (m,1H), 3.96 (m, 4H), 6.33 (d, J=7.96 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

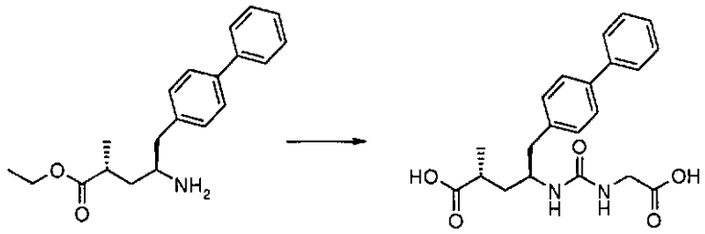
Example 6-6: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.03 (m,1H), 3.20 (m, 1H),

3.26-3.46 (m,3H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Example 6-7: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.04 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m,1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Example 6-8: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m,1H), 3.20 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Example 7-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxymethyl-ureido)-2-methyl-pentanoic acid

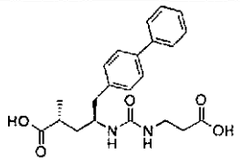
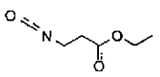


To a mixture of (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (50 mg, 0.161 mmol) and Isocyanato-acetic acid ethyl ester (0.161 mmol) in DMF (8 mL) is added pyridine (0.161 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. Water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to afford the ester product. This is used in the subsequent hydrolysis reaction.

Next, to a solution of the obtained residue (0.287 mmol) in ethanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (2 mL, 6.97 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl, the organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (S)-1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid. HPLC Retention time 0.91 minutes (condition A); MS 385.4 (M+1); 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.15 (d,

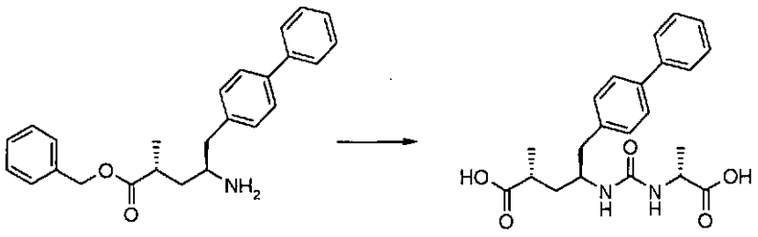
J=7.20 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.32 Hz, 2H), 3.85 (d, J=1.89Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

Following compounds are prepared using similar procedure as example 7-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagent	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 7-2	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-(2-carboxy-ethyl)-ureido]-2-methyl-pentanoic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 min. (A)	399.4

Example 7-2: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.39 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

Example 8-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-((R)-1-carboxy-ethyl)-ureido]-2-methyl-pentanoic acid



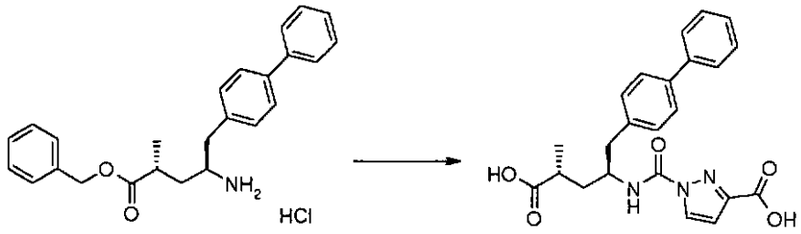
To a vigorously stirred 1:1 mixture of methylene chloride/8 % aqueous $NaHCO_3$ (30 mL) at 0 °C is added triphosgene. After stirring the mixture at 0 °C for 5 minutes, (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (400 mg, 1.15 mmol) is added and stirring is continued for 15 minutes. The organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.

Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (1.15 mmol) in methylene chloride (10 mL) is added (R)-2-amino-propionic acid benzyl ester (1.15 mmol) and diisopropylethylamine (2.3 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is washed with aqueous 1M HCl and the organic

phase is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography using hexane/methylene chloride to elute the product.

Next, a solution of the benzyl ester in ethyl acetate is hydrogenated at 1 atm over 10% Pd/C for 18 hours. Methanol is added and the catalyst is filtered through Celite. The Solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10-100% MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-((R)-1-carboxy-ethyl)-ureido]-2-methyl-pentanoic acid. HPLC Retention time 0.94 minutes (condition A); MS 399.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.03 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.23 (d, J=7.20, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.19 Hz, 2H), 3.78 (m,1H), 4.08 (m, 1H), 5.98 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.07 (d, broad, J=6.44 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Example 9-1: Synthesis of 1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



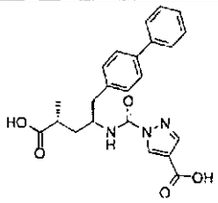
To a vigorously stirred 1:1 mixture of methylene chloride/8% aqueous $NaHCO_3$ (6 mL) at 0 °C is added triphosgene (18 mg, 0.061 mmol). After stirring the mixture at 0 °C for 5 minutes, (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester hydrochloride (75 mg, 0.183 mmol) is added and stirring is continued for 15 minutes. The organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester.

Next, to a solution of 1H-pyrazole-3-carboxylic acid (20.5 mg, 0.183 mmol) in DMF (1 mL) is added diisopropylethylamine (0.032 mL, 0.183 mmol). After 15 min a solution of the above (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester in DMF (1 mL) is added dropwise and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN to 100% MeCN (0.1% TFA).

Lyophilization of the appropriate fractions furnishes 1-((1S,3R)-3-benzyloxycarbonyl-1-biphenyl-4-ylmethyl-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid.

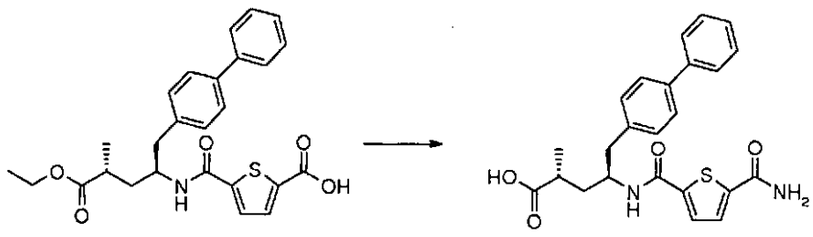
Next, a solution of 1-((1S,3R)-3-benzyloxycarbonyl-1-biphenyl-4-ylmethyl-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (60 mg, 0.117 mmol) in EtOAc (10 mL) is hydrogenated over 10% Pd/C (40 mg) at 1 atm for 5 hours. The catalyst is filtered through Celite and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN to 100% MeCN (0.1% TFA). Lyophilization of the appropriate fractions furnishes 1-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. HPLC Retention time 0.96 minutes (condition A); MS 422.0 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.84 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.78 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.09 Hz, 1H).

Following compounds are prepared using similar procedure as example 9-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagent	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 9-2	 1-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid	1H-pyrazole-4-carboxylic acid used in place of 1H-pyrazole-3-carboxylic acid	10% Pd/C, 1 atm, H2, EtOAc	1.32 min. (A)	422.2

Example 9-2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, J=9.09 Hz, 1H).

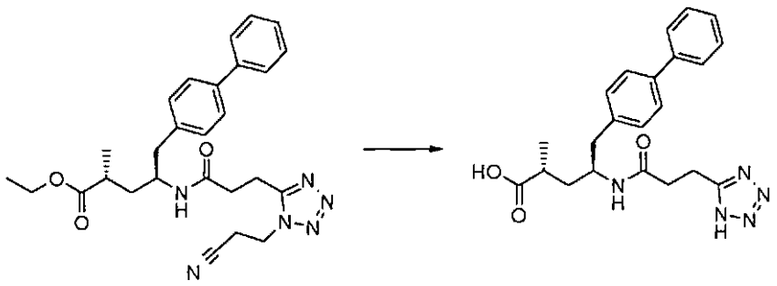
Example 10-1: (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-carbamoyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid



To a solution of 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid (115 mg, 0.247 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C is added diisopropylethylamine (63.8 mg, 0.494 mmol) followed by dropwise addition of a solution of isobutyl chloroformate (33.7 mg, 0.247 mmol) in THF (0.1 mL). The mixture is stirred at 0 °C for 30 minutes then ammonium hydroxide (0.3 mL of 14.8 M solution) is added. The mixture is allowed to warm to room temperature then aqueous 1M HCl (3 mL) is added. Most of the THF is removed under reduced pressure and the mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-carbamoyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester. MS 465.3 (M+1).

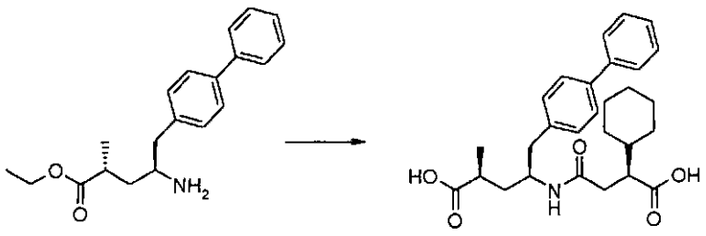
Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-carbamoyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (115 mg, 0.248 mmol) in ethanol (8 mL) is added aqueous 1M NaOH (0.866 mL, 0.866 mmol) and the mixture is stirred at 50 °C for 3.5 hours. The ethanol is removed under reduced pressure and water is added to the residue. The resulting solution is acidified with aqueous 1M HCl and the resulting precipitate is filtered and washed with water. The solid is purified by preparative HPLC using 50% MeCN/water to elute the product. The appropriate fractions are lyophilized to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-carbamoyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid. MS 437.2 (M+1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H), 12.07 (s, broad, 1H).

Example 11-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(3-1H-tetrazol-5-yl-propionylamino)-pentanoic acid



To a solution of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-{3-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-propionylamino}-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (32 mg, 0.065 mmol) in dichloromethane (1 mL) is added DBU (24 mg, 0.164 mmol). After stirring for 3 hours, additional DBU (24mg, 0.146mmol) is added. After stirring for 2 hours, the reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous NH_4Cl . The organic layer is dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue is dissolved in MeOH and treated with aqueous 2M NaOH. After stirring for 1 hours, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and acidified with aqueous 1M HCl. The mixture is extracted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue is purified by reverse phase HPLC (0.1%TFA-H2O / MeCN) to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(3-1H-tetrazol-5-yl-propionylamino)-pentanoic acid (14mg). HPLC Retention time 1.17 minutes (condition C); MS 408.0 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.34 (ddd, J=4.80, 10.11, 14.91Hz, 1H), 1.78 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.68 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.03 (dd, J=7.58, 7.58Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=9.09Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.34Hz, 1H), 11.99 (bs, 1H).

Example 12-1: Synthesis of (2S,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-((S)-3-carboxy-3-cyclohexyl-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid

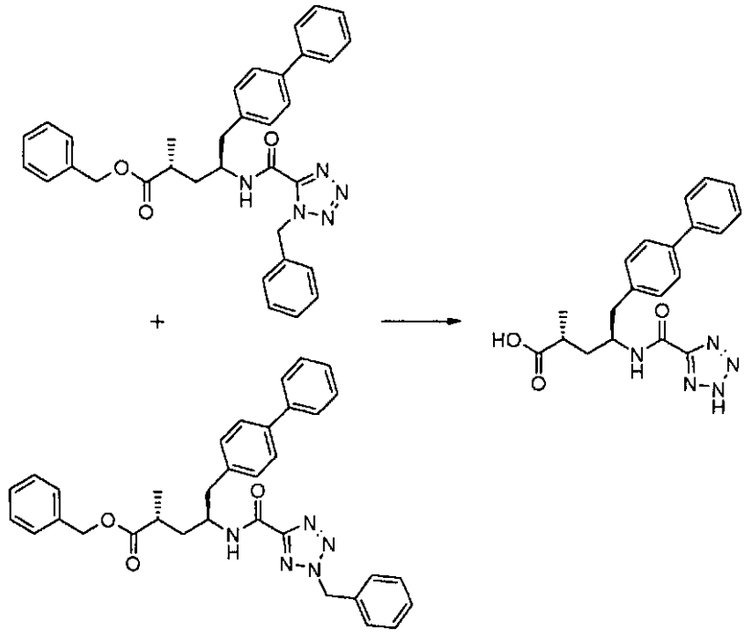


To a solution of (S)-2-cyclohexyl-succinic acid 1-methyl ester (0.144 mmol) in DMF (5 mL) is added HATU (0.216 mmol). After stirring the mixture at room temperature for 10 minutes,

(2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (0.144 mmol) and triethylamine (0.359 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and the mixture is washed with aqueous 1M HCl and brine. The organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give the ester product which is used directly in the subsequent hydrolysis reaction.

Next, to a solution of the obtained ester product (0.287 mmol) in ethanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (2 mL, 6.97 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl, the organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified, and the diastereomers are separated, by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (2S,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-((S)-3-carboxy-3-cyclohexyl-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid. HPLC Retention time 1.21 minutes (condition A); MS 466.4 (M+1).

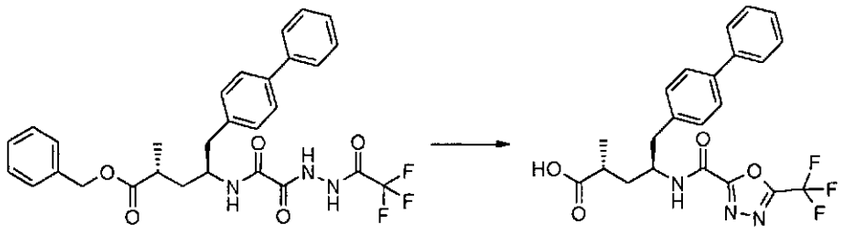
Example 13-1: Synthesis of (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1*H*-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-pentanoic acid



A mixture of (2R,4S)-4-[(1-benzyl-1H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester and (2R,4S)-4-[(2-benzyl-2H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester (126 mg, 0.225 mmol) in MeOH is

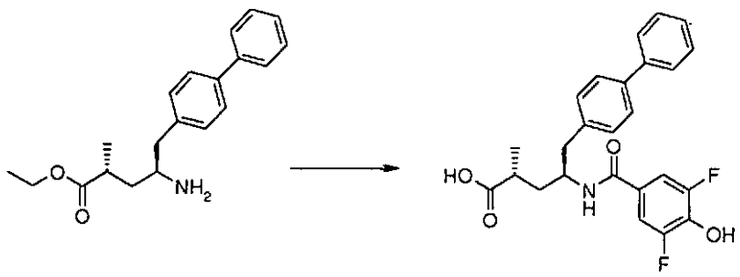
hydrogenated with 10% Pd/C for 6h. The reaction mixture is concentrated and purified by reverse phase HPLC to give (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(1*H*-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-pentanoic acid. HPLC Retention time 1.16 minutes (condition D); MS 380.0 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=10.23Hz, 2H), 7.61-7.64 (2H, m), 9.16 (d, J=9.09Hz, 1H), 12.03, (s, 1H).

Example 14-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(5-trifluoromethyl-[1,3,4]oxadiazole-2-carbonyl)-amino]-pentanoic acid



To a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-hydrazino]-acetylamino}-pentanoic acid benzyl ester (177 mg, 0.319 mmol) in THF (10 mL) at room temperature is added Burgess reagent (304 mg, 1.274 mmol). The reaction is carried out in a microwave at 130 °C for 30 minutes. The reaction is quenched by brine and is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is concentrated and purified by reverse phase HPLC [70% to 85% acetonitrile-H_2O (containing 0.1% TFA)] to give the benzyl ester of the title compound. The obtained benzyl ester intermediate is dissolved in MeOH (4 mL) and is hydrogenated with 10% Pd/C at room temperature for 20 minutes. The reaction mixture is purified by reverse phase HPLC [45% to70% acetonitrile-H_2O (containing 0.1% TFA)] to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(5-trifluoromethyl-[1,3,4]oxadiazole-2-carbonyl)-amino]-pentanoic acid. HPLC Retention time 1.38 minutes (condition D); MS 448 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.09 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, *J*=13.9, 6.1 Hz, 1 H), 2.92 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 9.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 12.05 (br. s., 1 H).

Example 15-1: Synthesis of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid



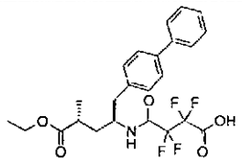
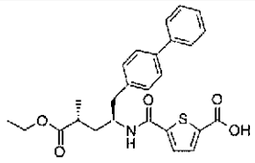
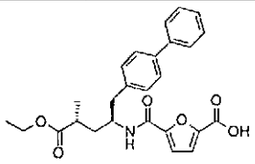
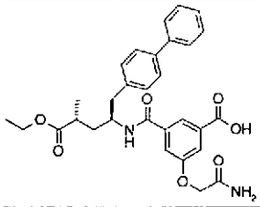
To a solution of (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride salt (200 mg, 0.58 mmol) in CH2Cl2 (2 mL) and DMF (2 mL) at rt is added 3,5 difluoro-4-methoxy benzoic acid (108 mg, 0.58 mmol) followed by an addition of TEA (0.32 mL, 2.3 mmol) and HATU (262 mg, 0.69 mmol). The mixture is stirred at rt for 4 hours and quenched with saturated $NaHCO_3$ and diluted in ethyl acetate. The organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained material is purified by preparative silica gel thin-layer chromatography plates (eluent: EtOAc/hepane = 3/2) to give 265 mg of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,5-difluoro-4-methoxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.

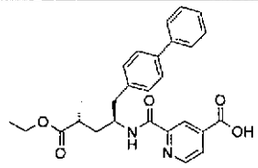
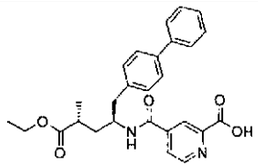
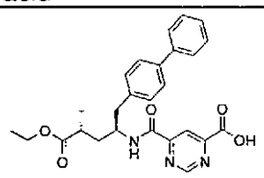
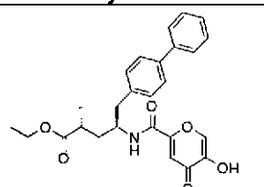
Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,5-difluoro-4-methoxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (125 mg, 0.260 mmol) in DCM (2.6 mL) is slowly added BBr3 (2.60 mL, 2.60 mmol) under nitrogen. The reaction is stirred for 18 hours at rt. The reaction is quenched with MeOH, diluted with EtOAc, washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The obtained material is purified by preparative silica gel thin-layer chromatography (7% MeOH in DCM) to give 100 mg (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.

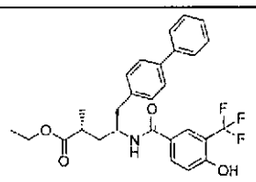
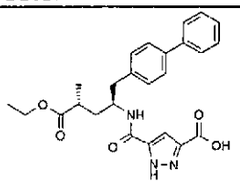
Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (30mg, 0.064mmol) in MeOH (2 mL) at room temperature is added aqueous 1M NaOH (4 mL, 4.0 mmol). After stirring for 1 hour the reaction is quenched with aqueous 1M HCl (4 mL, 4.0 mmol). The mixture is concentrated under reduced pressure and filtered to remove NaCl salt. The obtained residue is purified by preparative silica gel thin-layer chromatography (7% MeOH in DCM) to give 17.1 mg of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid. HPLC Retention time 1.56 minutes (condition B); MS 440 (M+1); 1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d3) • ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, J=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1

H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 4.25 - 4.43 (m, 1 H) 6.49 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.49 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H).

Following compounds are prepared and isolated after the coupling reaction and prior to the hydrolysis reaction described in the above example:

Example #	Product	Coupling reaction described in	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 16-1	 4-((2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-ylamino)-2,2,3,3-tetrafluoro-4-oxobutanoic acid	Example 2-3	1.17 min. (A)	484.3
Example 17-1	 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid	Example 3-14	1.23 min. (A)	466.3
Example 18-1	 5-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-furan-2-carboxylic acid	Example 3-13	1.11 min. (A)	450.3
Example 19-1		Example 3-29	1.25 min. (A)	533.3

	N-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butyl)-5-carbamoylmethoxy-isophthalamic acid			
Example 20-1	 2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-isonicotinic acid	Example 3-27	1.56 min. (A)	461.2
Example 21-1	 4-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-pyridine-2-carboxylic acid	Example 3-26	1.47 min. (A)	461.2
Example 22-1	 6-((2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-ylcarbamoyl)pyrimidine-4-carboxylic acid	Example 3-32	1.36 min. (A)	462.2
Example 23-1	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester	Example 3-31	1.55 min. (A)	450.2

Example 24-1	 (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(4-hydroxy-3-trifluoromethyl-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester	Example 3-38	1.66 min. (A)	500.3
Example 25-1	 5-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid	Example 3-47	1.53 min. (A)	450.0

Example 16-1: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.78 (dd, J=7.20 Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.90 (dd, J=6.57 Hz, 6.69 Hz, 1H), 4.06 (d, J-7.20 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=6.69 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=1.01 Hz, 1.26 Hz, 2H), 8.93 (d, J=8.72 Hz, 1H).

Example 18-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.19 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Example 19-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Example 20-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.29 Hz, 1H).

Example 21-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.110 (t, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.46 Hz, 1H), 8.84 (d, J=4.93 Hz, 1H).

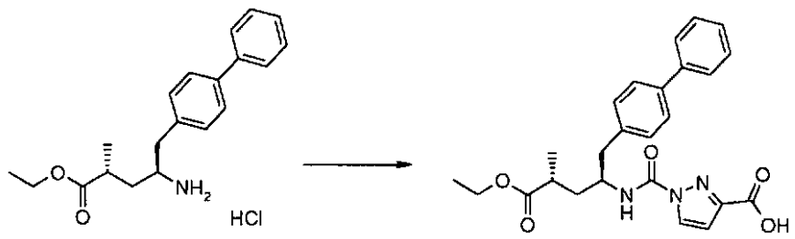
Example 22-1: 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) • ppm 1.18 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.98 (d, J=9.47 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

Example 23-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.84,1H).

Example 24-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.59, 1H), 7.29(d, J=8.21, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.46 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

Example 25-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.18 (s, broad, 1H), 7.28 (d, J=8.34, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.25 (d, broad, J=8.34 Hz, 1H).

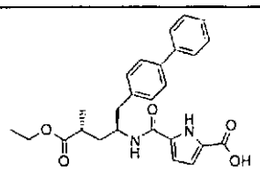
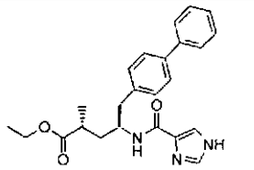
Example 26-1: Synthesis of 1-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

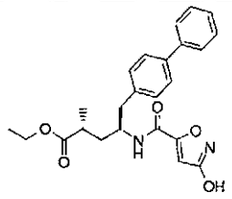
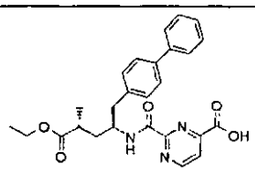
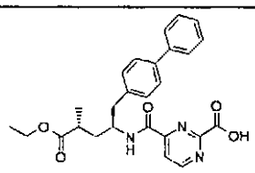


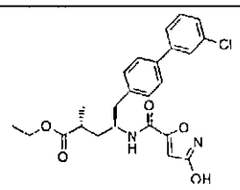
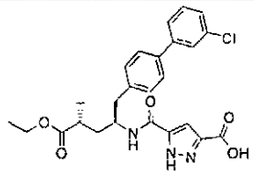
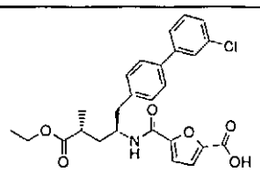
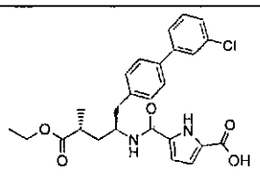
To a vigorously stirred 1:1 mixture of methylene chloride/8% aqueous $NaHCO_3$ (8 mL) at 0 °C is added triphosgene (28.4 mg, 0.096 mmol). After stirring the mixture at 0 °C for 5 minutes, (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (100 mg, 0.287 mmol) is added and stirring is continued for 15 minutes. The organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.

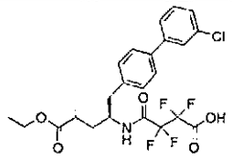
Next, to a solution of 1H-pyrazole-3-carboxylic acid (32.2 mg, 0.287 mmol) in DMF (1 mL) is added diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.287 mmol). After 15 min a solution of the above (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester in DMF (1 mL) is added dropwise and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN to 100% MeCN (0.1% TFA). Lyophilization of the appropriate fractions furnishes the title compound. HPLC Retention time 1.5 minutes (condition A); MS 450.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.86 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.85 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J-8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.22 Hz, 1H), 13.33 (s, broad, 1H).

Following compounds are prepared and isolated after the coupling reaction and prior to the hydrolysis reaction described in example 15-1:

Example #	Product	Coupling reaction described in	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 27-1	 5-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid	Example 3-52	1.18 min. (C)	449.4
Example 28-1	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(1H-imidazole-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid	Example 3-59	1.33 min. (C)	406.4

	ethyl ester			
Example 29-1	 (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester	Example 3-65	1.24 min. (C)	423.3
Example 30-1	 2-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	Example 3-73	1.22 min. (C)	462.4
Example 31-1	 4-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-pyrimidine-2-carboxylic acid	Example 3-74	1.18 min. (C)	462.4

Example 32-1	 (2R,4S)-5-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester	Example 49-1	1.33 min. (C)	457.3
Example 33-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-Chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid	Example 49-2	1.29 min. (C)	484.3
Example 34-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-Chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl]-furan-2-carboxylic acid	Example 49-3	1.23 min. (C)	484.1
Example 35-1		Example 49-4	1.71 min. (C)	483.0

	(2R,4S)-4-(3-Carboxymethyl-ureido)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester			
Example 36-1	 (2R,4S)-4-(3-Carboxy-2,2,3,3-tetrafluoro-propionylamino)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester	Example 49-6	1.60 min. (C)	518.2

Example 27-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.05-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.91-3.99 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.73-6.74 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (J=7.33 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.08-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

Example 28-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08-1.12 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, broad, J=8.34 Hz, 1H), 8.73 (s, broad, 1H).

Example 29-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.67 (d, J=8.59 Hz, 1H), 11.67 (s, 1H).

Example 30-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.07-1.12 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.96-4.01 (q, J=7.33 Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.26 (s, br, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.85-8.88 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.02-9.03 (d, J=4.80 Hz, 1H).

Example 31-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.06-1.11 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.42-7.45 (t, J= 8.08 Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.84-7.88 (s, 1H), 8.77-8.79 (d, J=8.08 Hz, 1H), 9.00(s, 1H).

Example 32-1: 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_5) • ppm 1.07 (d, *J*=7.06 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.11 Hz, 3 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 3.98 (d, *J*=6.79 Hz, 2 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.07 Hz, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 8.68 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 11.63 - 11.73 (m, 1 H).

Example 33-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.09 (q, 6 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.83 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 2.71 - 2.95 (m, 2 H) 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.19 (dd, J=8.97, 6.19 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 7.97 - 8.27 (m, 1 H).

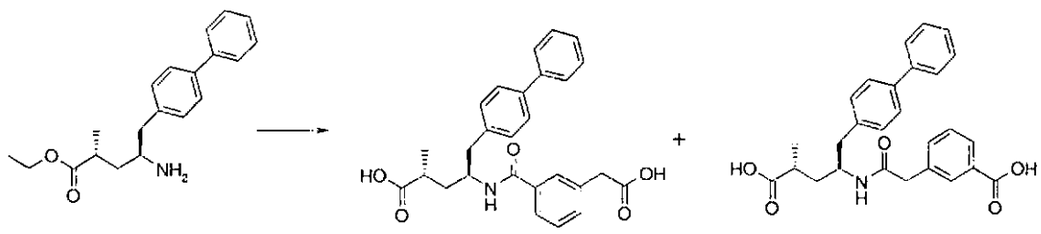
Example 34-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.03 - 1.14 (m, 6 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.85 (ddd, J=13.77, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.12 - 4.26 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Example 35-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11--4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).

Example 36-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.05-1.13 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).

Example 37-1: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-(3-carboxymethyl-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid and

Example 38-1: Synthesis of 3-[((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-methyl]-benzoic acid

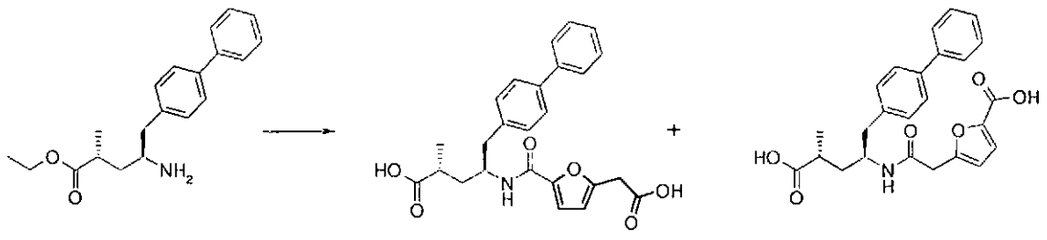


To a solution of Intermediate 1 (100 mg, 0.287 mmol), Intermediate 21 (57 mg, 0.316 mmol), EDCI (71.6 mg, 0.374 mmol) and HOBt (50.5 mg, 0.374 mmol) in DMF (3 mL) is added triethylamine (116 mg, 0.159 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hrs. Any insoluble material is removed by filtration and the solvent is removed under reduced pressure.

Next, the above residue is dissolved in EtOH (8 mL) and 1N NaOH (1.27 mL, 1.27 mmol) is added. The mixture is stirred at 50 °C for 5 hrs then the solvent is removed under reduced pressure. Water (5 mL) is added and the mixture is acidified with 1N HCl. The mixture is extracted with EtOAc and the organic phase is dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA) to elute the products (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxymethyl-benzoylamino)-2-methyl-pentanoic acid, HPLC Retention time 1.02 minutes (condition C); MS 446.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.33 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.34 Hz, 1H) and 3-[((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-methyl]-benzoic acid, HPLC Retention time 1.03 minutes (condition C); MS 446.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.61 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Example 37-2: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(5-carboxymethyl-furan-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid and

Example 38-2: Synthesis of 5-[((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-methyl]-furan-2-carboxylic acid



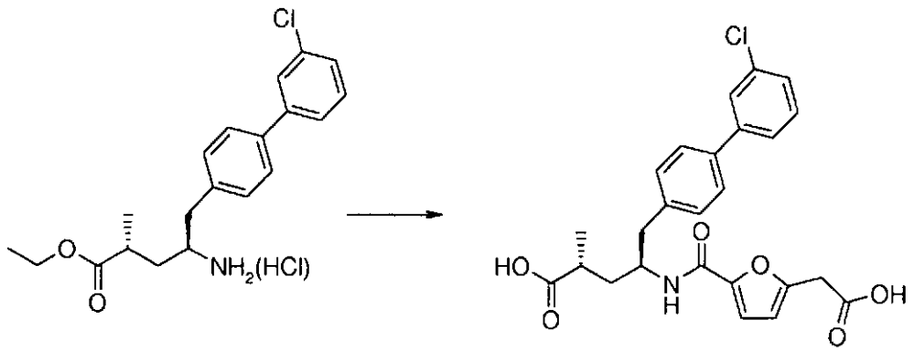
The title compounds are prepared analogous to Example 37-1 and Example 38-1 using Intermediates 1 and 22.

(2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-carboxymethyl-furan-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid, HPLC Retention time 1.13 minutes (condition C); MS 436.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H).

5-[((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-methyl]-furan-2-carboxylic acid, HPLC Retention time 1.03 minutes (condition C); MS 436.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.30 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1H).

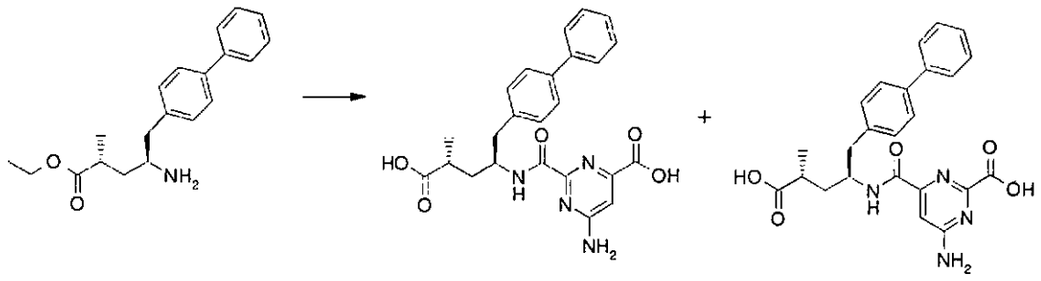
Example 38-3: (2R,4S)-4-[(5-Carboxymethyl-furan-2-carbonyl)-amino]-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid

The title compound is prepared analogous to Example 37-1 and Example 38-1 using Intermediates 22 and 31.



HPLC Retention time 1.37 minutes (condition C); MS (m+1) = 470.0; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.69 (m,1H), 8.09 (d, J=8.84 Hz, 1H)

Example 39-1: Synthesis of 6-Amino-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid and
Example 40-1: Synthesis of 4-Amino-6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrimidine-2-carboxylic acid



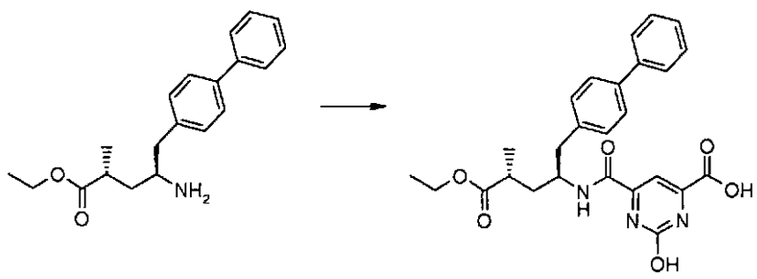
To a stirred solution of triethyl 1,3,5-triazine-2,4,6-tricarboxylate (J. Org. Chem. **59**, 4950, 1994) (2.02 g, 6.80 mmol.) in DMF (15 mL) is added 1-aminoethaniminium chloride (1.29 g, 13.60 mmol). After the addition, the mixture is heated at 100 °C for 18 hours then the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate =3:1) to give diethyl 6-aminopyrimidine-2,4-dicarboxylate; HPLC Retention time 0.89 minutes (condition C); MS 240.3 (M+1).

Next, to a stirred solution of diethyl 6-aminopyrimidine-2,4-dicarboxylate (120 mg, 0.50 mmol) in EtOH (3 mL) is added 1N NaOH (0.5 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The solution is carefully acidified with 1N HCl and the solvent is removed under reduced pressure to give a mixture of 4-amino-6-(ethoxycarbonyl)pyrimidine-2-carboxylic acid and 6-amino-pyrimidine-2,4-dicarboxylic acid 2-ethyl ester.

Next, to a solution of Intermediate 1 (100 mg, 0.321 mmol) and the above monoester mixture in DMF (8 mL) is added HATU (122 mg, 0.321 mmol) and triethylamine (0.134 mL, 0.963 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is used directly in the next reaction.

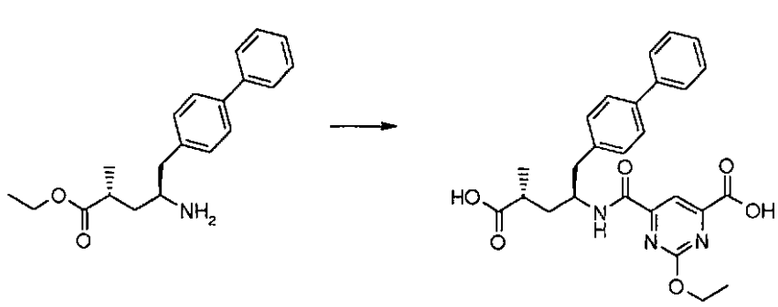
Next, to a solution of the above residue in EtOH (5 mL) is added 1N NaOH (3 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The mixture is acidified with1N HCl and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TF) to elute the products 6-Amino-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid; HPLC Retention time 1.03 minutes (condition C); MS 449.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 0.97-0.99 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.85-8.88 (d, J=8.84 Hz, 1H) and 4-Amino-6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-pyrimidine-2-carboxylic acid; HPLC Retention time 1.13 minutes (condition C); MS 449.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

Example 41-1: Synthesis of 6-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-2-hydroxy-pyrimidine-4-carboxylic acid



To a stirred solution of 2-hydroxypyrimidine-4,6-dicarboxylic acid (71 mg, 0.39 mmol) in DMF (10 mL) is added HOBT (59 mg, 0.39 mmol) and EDCI (74 mg, 0.39 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 10 minutes then (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (Intermediate 1) (120 mg, 0.35 mmol) and triethylamine (0.15 ml, 1.16 mmol) are added. After stirring the mixture at room temperature for five hours, water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA) to elute the title compound. HPLC retention time 1.32 minutes (condition C); MS 478.3 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=9.35 Hz, 1H).

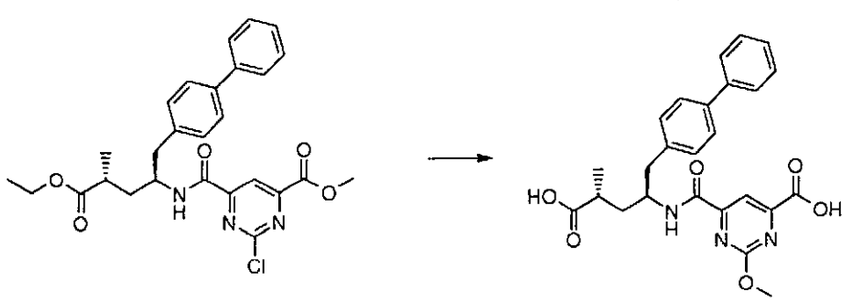
Example 42-1: Synthesis of 6-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-2-ethoxy-pyrimidine-4-carboxylic acid



To a solution of Intermediate 1 (311 mg, 1 mmol) and Intermediate 24 (260 mg, 1.2 mmol) in DMF (10 mL) is added HATU (380 mg, 1 mmol) and triethylamine (0.418 mL, 3 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. Water is added and the mixture is extracted with EtOAc. The organic phase is washed wit brine and is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-2-chloro-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester which is used directly in the next reaction.

Next, to a solution of the above product in EtOH (7 mL) is added 1N NaOH (10 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is acidified with1N HCl and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN to elute the title compound; HPLC retention time 1.15 minutes (condition C); MS 478.3 (M+H); 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): • ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43-1.46 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.55-4.61 (q, J=7.07 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.37-7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.58-8.61 (d, J=9.35, 1H).

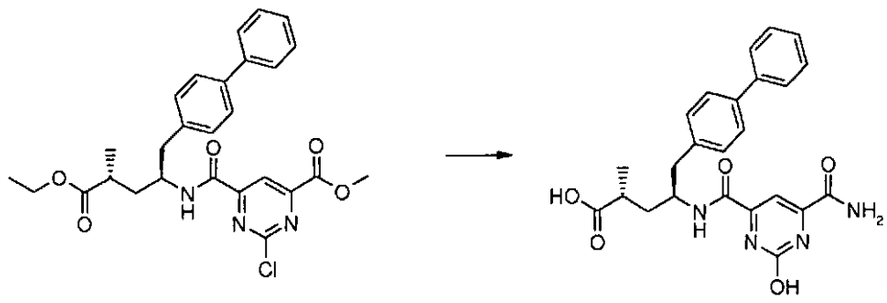
Example 43-1: Synthesis of 6-((1S,3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-butylcarbamoyl)-2-methoxy-pyrimidine-4-carboxylic acid



To a solution of 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-2-chloro-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (74 mg, 0.145 mmol, from Example 42-1) in THF (5 mL) is added sodium methoxide (47 mg, 0.218 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. Water is added and the mixture is extracted with EtOAc. The organic phase is washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent is

removed under reduced pressure to give 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-2-methoxy-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester.
Next, to a solution of the above diester in EtOH (3 mL) is added 1N NaOH (3 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is acidified to pH3 and is extracted with EtOAc. The organic phase is washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound; HPLC retention time 1.31 minutes (condition C); MS 464.3 (M+H); 1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): • ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.77 - 1.84 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=7.07 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3 H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63-8.66 (d, J=9.35, 1H).

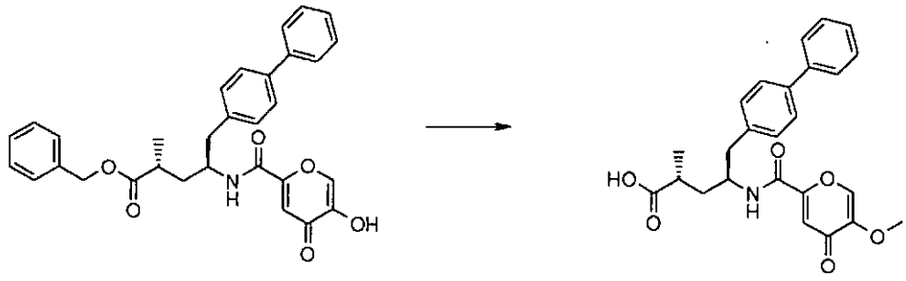
Example 44-1: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(6-carbamoyl-2-hydroxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid



To a 7N solution of ammonia in MeOH (5 mL) is added 6-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-butylcarbamoyl)-2-chloro-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (120 mg, 0.235 mmol, from Example 42-1) and the mixture is stirred at room temperature for 20 minutes. The solvent is removed under reduced pressure to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(6-carbamoyl-2-chloro-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester; HPLC retention time 1.50 minutes (condition C); MS 495.3 (M+H);
Next, to a solution of the above compound in EtOH (5 mL) is added 1N NaOH (5 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is acidified to pH3 and is extracted with EtOAc. The organic phase is washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound; HPLC retention time 1.08 minutes (condition C); MS 449.3 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m,

1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.29-8.31 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.60 (s, 1H).

Example 45-1: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(5-methoxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid



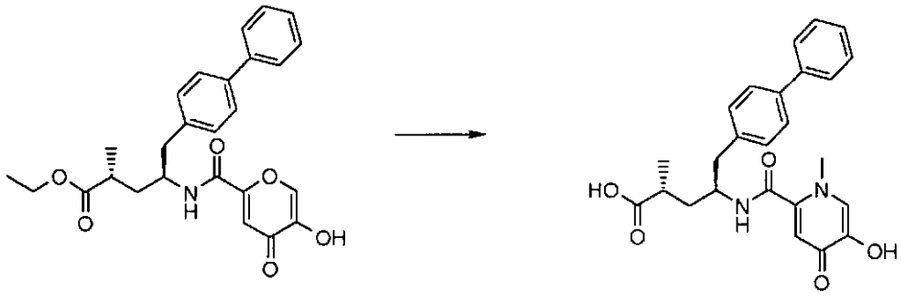
(2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester is prepared from Intermediate 2 and 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid analogous to Example 41-1; HPLC Retention time 1.32 minutes (condition C): MS 510.3 (M -1).

Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester (54 mg, 0.106mmol) in DMF (1 mL) is added K_2CO_3 (29.2 mg, 0.211mmol) and MeI (16.5 mg, 0.116mmol), and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Then ice/water is added and the mixture is extracted with EtOAc. The combined organic phases are washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-methoxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester which is used without further purification. HPLC Retention time 1.55 minutes (condition C): MS 526.3 (M+1).

Next, To a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-methoxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester in methylene chloride (1 mL) is added BCl_3 (0.12 mL of a 1M solution in methylene chloride) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. An additional 0.12 mL of the BCl_3 solution is added and stirring is continued for 5 hours. An additional 0.12 mL of the BCl_3 solution is added and stirring is continued for 18 hours. The mixture is quenched with water (2 drops) and DMF (1 mL) is added. The solution is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to

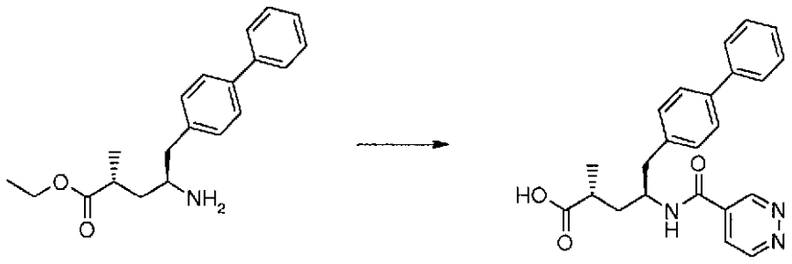
100% MeCN (0.1% TFA) to elute the title compound; HPLC Retention time 1.28 minutes (condition C): MS 436.1 (M+1)
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 0.87 - 1.30 (m, 3 H) 1.43 - 1.74 (m, 1 H) 1.74 - 1.99 (m, 1 H) 2.71 - 3.01 (m, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 - 4.42 (m, 1 H) 6.52 - 6.94 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.77 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H).

Example 46-1: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid



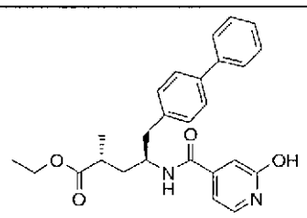
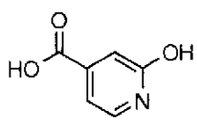
To a suspension of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (Example 23-1) (50mg) in water (1 mL) is added methylamine (1 mL of a 40% solution in water) and the resulting mixture is heated to reflux for 6 hours. The mixture is under reduced pressure and is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA) to elute the title compound; HPLC Retention time 1.21 minutes (condition C): MS 435.1 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.45 - 1.65 (m, 1 H) 1.82 - 1.98 (m, 1 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 2.79 - 2.97 (m, 1 H) 4.14 - 4.32 (m, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.45 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.55 - 7.68 (m, 4 H) 8.79 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H).

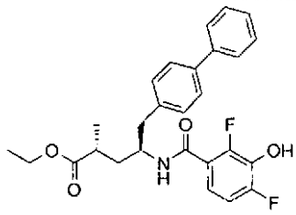
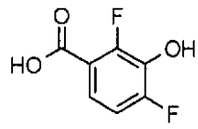
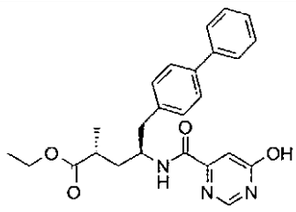
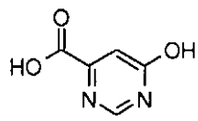
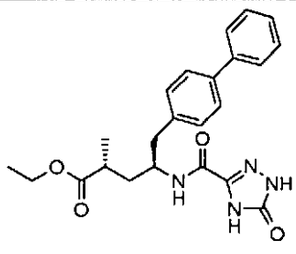
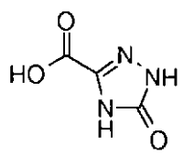
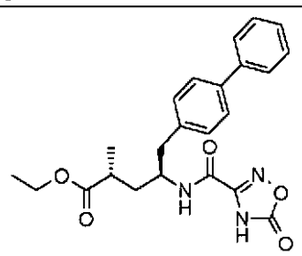
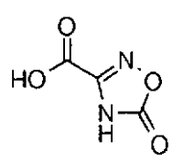
Example 47-1: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-[(pyridazine-4-carbonyl)-amino]-pentanoic acid

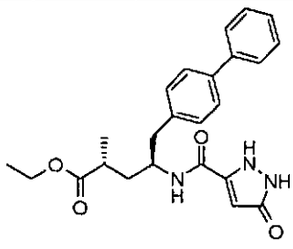
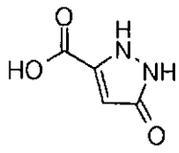
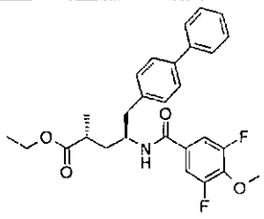
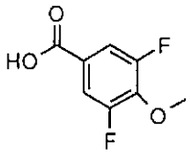
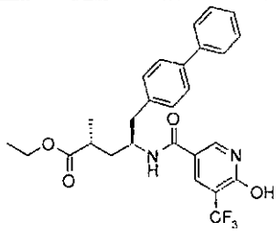
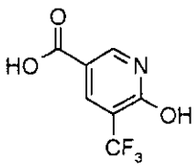


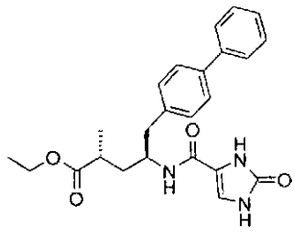
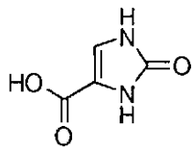
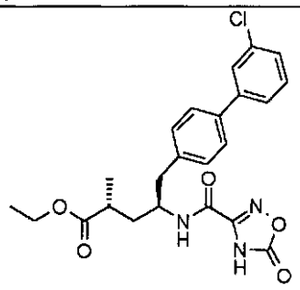
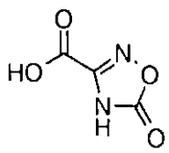
To a stirred solution of pyridazine-4-carboxylic acid (21 mg, 0.17 mmol) in DMF (6 mL) is added HOBT (26 mg, 0.17 mmol) and HBTU (65 mg, 0.17 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 10 minutes. (2R,4S)-4-Amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (50 mg, 0.14 mmol) and DIEA (42 mg, 0.56 mmol) are added. After stirring the mixture at room temperature for 18 hours, water is added and the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound; HPLC retention time 1.19 minutes (condition C); MS 390.3 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.85-2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.91-7.93 (q, J=2.27 Hz, 1H), 8.76-8.78 (d, J=8.59 Hz, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 12.09 (s, 1H).

Following compounds are prepared and isolated after the coupling reaction and prior to the hydrolysis reaction described in the above example:

Example #	Product	Reagent	LCMS-RT (condition)	MS (M+1)
Example 47-2	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-hydroxyisonicotinamido)-2-methylpentanoate	 EDCI and HOAt used instead of HATU	1.63 min. (A)	433.1

Example 47-3	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2,4-difluoro-3-hydroxybenzamido)-2-methylpentanoate	 EDCI and HOAt used instead of HATU	1.79 min. (A)	468.2
Example 47-4	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(6-hydroxypyrimidine-4-carboxamido)-2-methylpentanoate	 EDCI and HOAt used instead of HATU	1.70 min. (A)	434.2
Example 47-5	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamido)pentanoate	 EDCI and HOAt used instead of HATU	1.85 min. (B)	423.2
Example 47-6	 (2R,4S)-ethyl 5-	 Intermediate 35	1.76 min. (B)	424.3

	(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoate			
Example 47-7	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamido)pentanoate	 EDCI and HOAt used instead of HATU	1.61 min. (B)	422.3
Example 47-8	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(3,5-difluoro-4-methoxybenzamido)-2-methylpentanoate		1.78 min. (B)	482.4
Example 47-9	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)-2-methylpentanoate	 Intermediate 37	1.75 min. (B)	501.2

Example 47-10	 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazole-4-carboxamido)pentanoate	 EDCI and HOAt used instead of HATU	1.66 min. (B)	422.3
Example 47-11	 (2R,4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoate	 Intermediate 35	1.52 min. (A)	458.3

Example 47-2: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.11 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.64 (ddd, *J*=14.2, 9.9, 4.2 Hz, 1 H) 1.93 (ddd, *J*=14.0, 9.5, 4.0 Hz, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 4.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 4.22 - 4.42 (m, 1 H) 6.45 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J*=14.5, 7.7 Hz, 4 H) 12.79 (br. s., 1 H)

Example 47-3: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.14 - 1.30 (m, 6 H) 1.55 - 1.76 (m, 1 H) 1.99 - 2.17 (m, 1 H) 2.55 - 2.75 (m, 1 H) 2.88 - 3.07 (m, 2 H) 4.02 - 4.22 (m, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 1 H) 6.49 - 6.69 (m, 1 H) 6.77 - 6.94 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 3 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.65 (m, 5 H) 8.88 (br. s., 1 H)

Example 47-4: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.07 - 1.22 (m, 6 H) 1.80 - 2.16 (m, 2 H) 2.33 - 2.55 (m, 1 H) 2.70 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H) 3.69 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 4.53 (m, 2 H) 5.46 - 5.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 3 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 3 H)

Example 47-5: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.50 - 2.64 (m, 1 H) 2.75 - 2.95 (m, 2 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.20 - 4.36 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H)

Example 47-6: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.67 (ddd, *J*=14.1, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.78 (dd, *J*=13.4, 7.5 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.4, 7.5 Hz, 1 H) 3.23 - 3.46 (m, 1 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 9.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H)

Example 47-7: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.85 (ddd, *J*=13.7, 9.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, *J*=12.4, 8.8, 3.0 Hz, 1 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 5.95 (br s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.45 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H) 7.55 - 7.67 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)

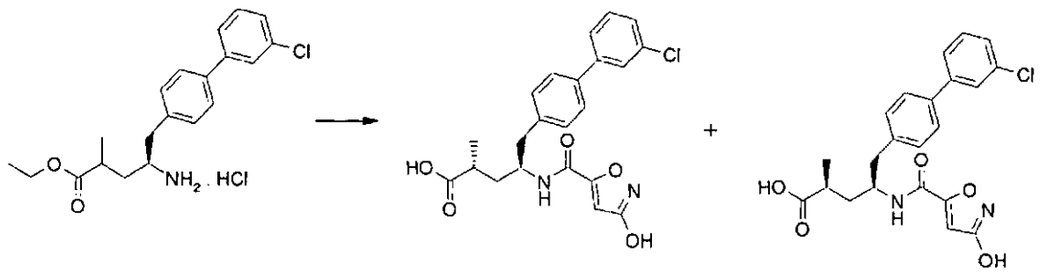
Example 47-8: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.54 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 1.93 (ddd, *J*=14.1, 9.6, 4.0 Hz, 1 H), 2.47 - 2.64 (m, 1 H), 2.76 - 2.99 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 3 H), 4.04 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.24 - 4.44 (m, 1 H), 5.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.30 - 6.43 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H).

Example 47-9: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.23 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.68 - 1.86 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.73 (ddd, *J*=9.1, 7.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H), 3.11 (dd, *J*=13.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 4.35 - 4.51 (m, 1 H), 6.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 4 H), 8.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

Example 47-10: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.58 (ddd, *J*=14.2, 10.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.97 (ddd, *J*=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H), 2.56 (ddd, *J*=10.5, 7.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.84 (dd, *J*=6.7, 4.2 Hz, 2 H), 3.96 - 4.15 (m, 2 H), 4.19 - 4.37 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 3 H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H).

Example 47-11: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.66 (ddd, *J*=14.1, 10.3, 4.4 Hz, 1 H) 1.83 (ddd, *J*=13.7, 9.9, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 3.94 - 4.05 (m, 2 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.83 (br. s., 1 H) 13.12 (br. s., 1 H).

Example 49-1: Synthesis of (2R,4S)-5-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid and
Example 50-1: Synthesis of (2S,4S)-5-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid

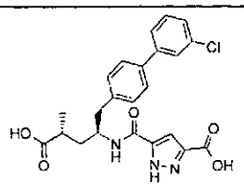
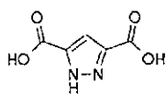


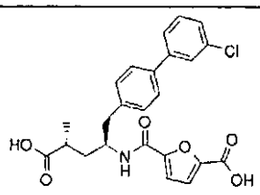
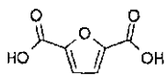
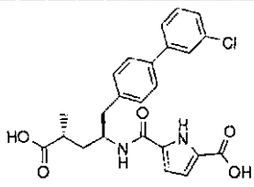
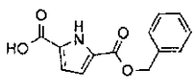
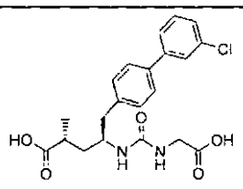
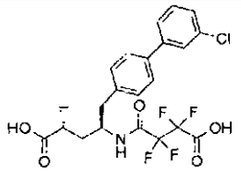
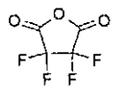
To a solution of 3-hydroxy-isoxazole-5-carboxylic acid (Intermediate 20) (74.6 mg, 0.578 mmol), HATU (264 mg, 0.694 mmol) in DMF (3 mL) is added pyridine (0.14 mL, 1.735 mmol) and the resulting mixture is stirred at room temperature for 15 minutes. Then (S)-4-amino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (Intermediate 31) (200 mg, 0.578 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. Any insoluble material is filtered and the filtrate purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA). The diastereomeric mixture is further purified by chiral HPLC on a Chirapak IA column using heptane/ethanol (80:20) (0.1% TFA) to elute each diastereomer, (2R,4S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester and (2S,4S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.
Next, to a solution of (2R,4S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (73 mg, 0.16 mmol) in ethanol (4mL) is added 1N NaOH (2mL) and the resulting mixture is stirred at room temperature for 2 hours.

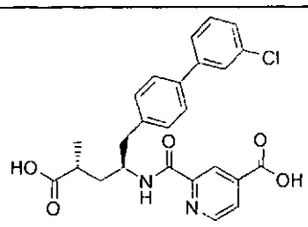
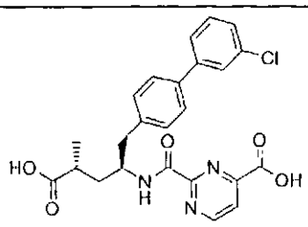
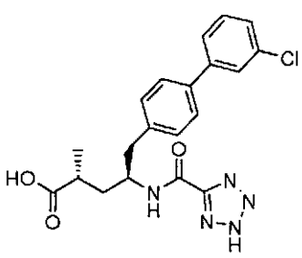
The mixture is acidified with 1N HCl and the solvent is removed under reduced pressure. The resulting residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA) to give (2R,4S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid; HPLC Retention time 1.05 minutes (condition C): MS 429.1 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.07 (d, 3 H) 1.58 (ddd, *J*=13.89, 9.98, 4.42 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=6.69, 3.41 Hz, 2 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H).

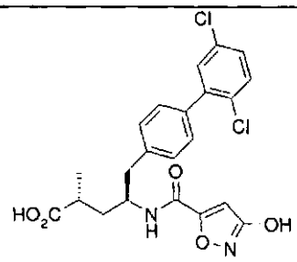
The second diastereomer, (2S,4S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid is prepared from the hydrolysis of (2R,4S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-[(3-hydroxy-isoxazole-5-carbonyl)-amino]-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester analogous to the above example; HPLC Retention time 1.17 minutes (condition C): MS 429.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.96 (ddd, *J*=13.83, 10.67, 4.80 Hz, 1 H) 2.32 (ddd, *J*=9.09, 7.07, 5.05 Hz, 1 H) 2.86 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 11.67 (s, 1 H).

The following compounds are prepared using similar procedure as example 49-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagents	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 49-2	 5-[(1S,3R)-3-Carboxy-1-(3'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-butylcarbamoyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.13 min. (C)	456.3

Example 49-3	 5-[(1S,3R)-3-Carboxy-1-(3'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-butylcarbamoyl]-furan-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.00 min. (C)	456.1
Example 49-4	 5-[(1S,3R)-3-Carboxy-1-(3'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-butylcarbamoyl]-1H-pyrrole-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.19 min. (C)	455.3
Example 49-5	 (2R,4S)-4-(3-Carboxymethyl-ureido)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid	from Example 51-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.18 min. (C)	419.3
Example 49-6	 (2R,4S)-4-(3-Carboxy-2,2,3,3-tetrafluoro-	 pyridine/DCM, RT	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.27 min. (C)	490.1

	propionylamino)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid				
Example 49-7	 2-((2S,4R)-4-carboxy-1-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)pentan-2-ylcarbamoyl)isonicotinic acid	from Example 77-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.45 min. (C)	467.2
Example 49-8	 2-((2S,4R)-4-carboxy-1-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)pentan-2-ylcarbamoyl)pyrimidine-4-carboxylic acid	from Example 76-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.24 min. (C)	468.2
Example 49-9	 (2R,4S)-5-(3'-	from Example 52-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.26 min. (C)	414.3

	chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2H-tetrazole-5-carboxamido)pentanoic acid				
Example 49-10	 (2R,4S)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid	Example 77-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.49 min (C)	463.2

Example 49-2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 1 H) 1.78 - 1.94 (m, 1 H) 2.70 - 2.93 (m, 2 H) 4.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H).

Example 49-3: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H, 1.54 - 1.65 (m, 1 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.85 (dd, J=10.23, 6.95 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

Example 49-4: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.34, 1H), 11.89 (s, broad, 1H).

Example 49-5: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 3.67-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 5.97-6.01 (t, J=8.08 Hz, 1H), 6.12-6.14 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).

Example 49-6: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_5): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11--4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).

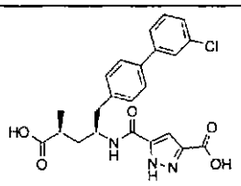
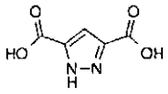
Example 49-7: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.64 - 1.74 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J*=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 8.85 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H).

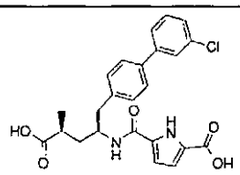
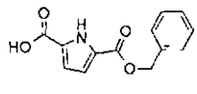
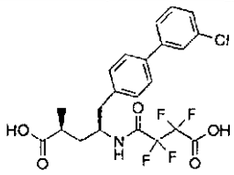
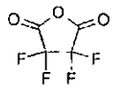
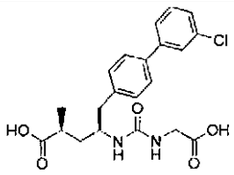
Example 49-8: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 4.26-36 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.12-8.13 (d, J=5.05 Hz, 1H), 8.87-8.89 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.19-9.21 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.99 (s, 1H).

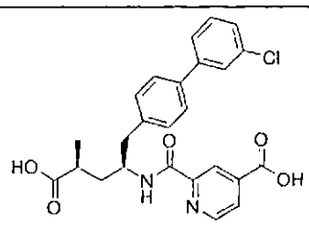
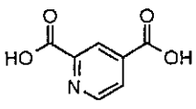
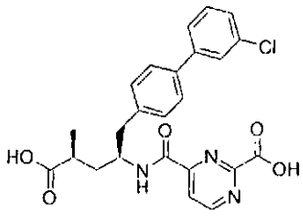
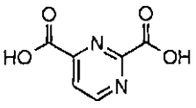
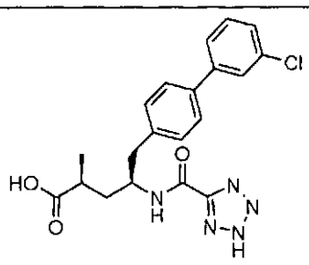
Example 49-9: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, *J*=13.96, 10.04, 4.29 Hz, 1 H) 1.90 (ddd, *J*=13.71, 9.79, 4.04 Hz, 1 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.59 - 12.34 (m, 1 H)

Example 49-10: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 3 H) 1.59 (ddd, *J*=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.88 (ddd, *J*=13.71, 9.54, 4.04 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, *J*=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 2 H) 4.13 - 4.29 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 8.68 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H)

The following (2S,4S)-compounds are prepared using similar procedure as example 50-1 with appropriate reagents and conditions:

Example #	Product	Reagents	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 50-2			Aq. NaOH, EtOH, RT	1.14 min. (C)	456.3

	5-[(1S,3S)-3-Carboxy-1-(3'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-butylcarbamoyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid				
Example 50-3	 5-[(1S,3S)-3-Carboxy-1-(3'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-butylcarbamoyl]-1H-pyrrole-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15 min. (C)	455.3
Example 50-4	 (2S,4S)-4-(3-Carboxy-2,2,3,3-tetrafluoro-propionylamino)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid	 pyridine/DCM, RT	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 min. (C)	490.2
Example 50-5	 (2S,4S)-4-(3-Carboxymethyl-ureido)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid	from Example 51-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15 min. (C)	419.3

Example 50-6	 2-((2S,4S)-4-carboxy-1-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)pentan-2-ylcarbamoyl)isonicotinic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.31 min. (C)	467.2
Example 50-7	 4-((2S,4S)-4-carboxy-1-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)pentan-2-ylcarbamoyl)pyrimidine-2-carboxylic acid		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 min. (C)	468.3
Example 50-8	 (2S,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2H-tetrazole-5-carboxamido)pentanoic acid	From Intermediate 32	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.30 min. (C)	414.3

Example 50-2: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) • ppm 0.99 - 1.13 (m, J=7.07, Hz 3 H) 1.42 - 1.65 (m, 1 H) 1.86 - 2.10 (m, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.17 - 4.37 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.10 - 8.49 (m, 1 H) 12.12 (br. s., 1 H) 13.98 - 14.30 (m, 1 H).

Example 50-3: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.04-1.05 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.72 (d, J=1.77 Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.91(s, 1H).

Example 50-4: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.10-1.12 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.25-9.28 (d, J=9.09 Hz, 1H).

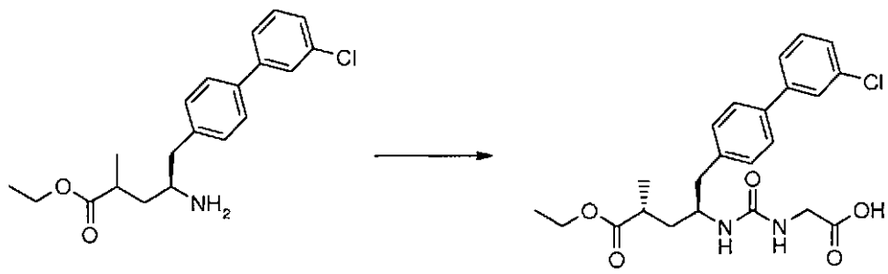
Example 50-5: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 0.99-1.01(d, J=6.82 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 2H), 3.68-3.69 (d, J=7.33 Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.71 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H).

Example 50-6: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 7.31 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J*=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H) 8.85 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H).

Example 50-7: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 4.31-40 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.46 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.67-7.68 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.10-8.11 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.88-8.90 (d, J=9.85 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)

Example 50-8: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.59 (ddd, *J*=13.64, 9.60, 3.79 Hz, 1 H) 1.93 - 2.15 (m, 1 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 7.32 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 9.19 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)

Example 51-1: Synthesis of (2R,4S)-4-(3-Carboxymethyl-ureido)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester

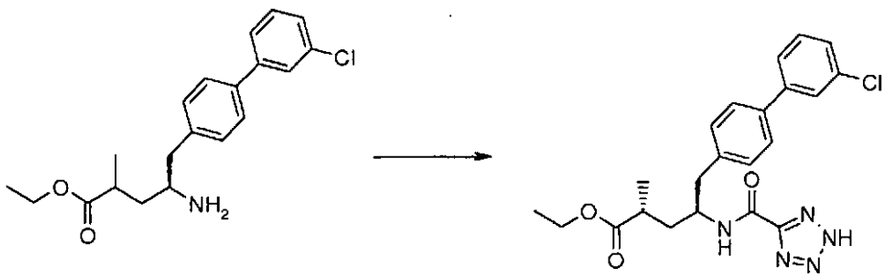


(S)-5-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester is prepared from (S)-4-amino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (Intermediate 31) and triphosgene analogous to the procedure described for Example 6-1.

Next, to a solution of tert-butyl 2-aminoacetate (140 mg, 1.065 mmol) in DMF (5 mL) is added DIEA (344 mg, 2.66 mmol). The solution is stirred at room temperature for 5 minutes then (S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-isocyanato-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (330 mg, 0.887 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for 2 hours then the solvent is removed under reduced pressure to give (S)-4-(3-tert-butoxycarbonylmethyl-ureido)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester which is used directly in the following reaction.

Next, a solution of (S)-4-(3-tert-butoxycarbonylmethyl-ureido)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (261 mg, 59.1 mmol) in 8 mL of methylene chloride/TFA (1:1) is stirred at room temperature for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA) and the product is further purified by chiral HPLC on a Chirapak OD-H column using heptane/ethanol (90:10) (0.1% TFA) to elute the title compound; HPLC Retention time 1.48 minutes (condition C): MS 447.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): • ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.08-1.12 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.66-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 14.40 Hz, 2H), 5.94-5.97 (t, J=5.56 Hz, 1H), 6.07-6.09 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H).

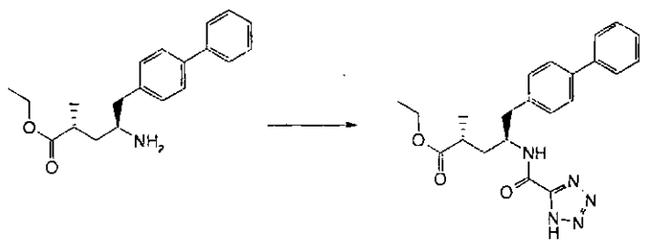
Example 52-1: Synthesis of (2R,4S)-5-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-[(2H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-pentanoic acid ethyl ester



To a solution of 2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole-5-carboxylic acid (Intermediate 32) (149 mg, 0.636 mmol) in DMF (2 mL) is added HATU. The mixture is stirred at room temperature for 15 minutes then (S)-4-amino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride (Intermediate 31) (200 mg, 0.578 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. Any insoluble material is filtered and the filtrate is purified by preparative HPLC using a gradient of 10% MeCN/water to 100% MeCN (0.1% TFA) to give (S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-{[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole-5-carbonyl]-amino}-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester; HPLC Retention time 1.79 minutes (condition C): MS 562.4 (M+1).

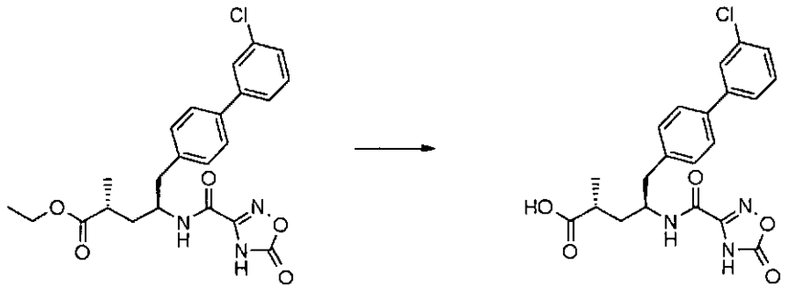
Next, a solution of (S)-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-4-{[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole-5-carbonyl]-amino}-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (212 mg, 0.377 mmol) in TFA (5 mL) is stirred at room temperature for 18 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by chiral HPLC on a Chirapak IA column using heptane/ethanol (80:20) (0.1% TFA) to elute the title compound; HPLC Retention time 1.59 minutes (condition C): MS 442.2 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 3 H) 1.10 - 1.16 (m, 3 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 (ddd, J=13.89, 9.98, 3.92 Hz, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.91 - 4.05 (m, J=10.72, 7.14, 7.14, 3.66, 3.66 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 1 H) 6.85 - 6.85 (m, 0 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H).

Example 53-1: Synthesis of (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-pentanoic acid ethyl ester



Prepared using similar procedure described in Example 52-1 with appropriate intermediates and conditions. Intermediate 1 and benzyl-*H*-tetrazole-5-carbonyl chloride (prepared according to *J.Med.Chem.* **1986**, *29*, 538-549) are used instead of intermediates 31 and 32. For coupling reaction, Et3N and DCM are used instead of HATU and DMF. For deprotection, hydrogeneation with Pd on carbon is used instead of TFA.
HPLC Retention time 1.36 minutes (condition C): MS 408 (M+1); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1.08 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.75 (ddd, 1H, *J* = 4.2, 10.4, 13.9 Hz), 1.89 (ddd, 1H, *J* = 4.1, 9.9, 13.9 Hz), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, *J* = 6.1, 13.6 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 8.1, 13.6 Hz), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.43 (dd, 2H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz).

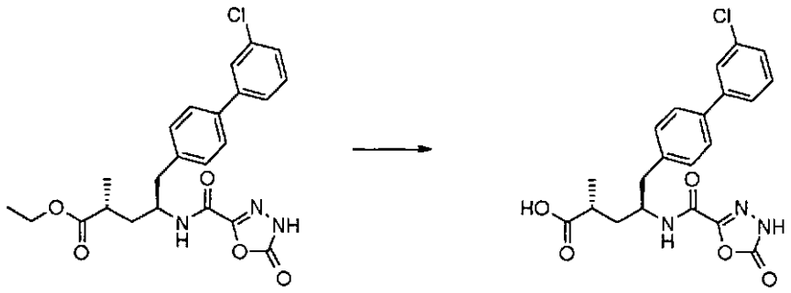
Example 54-1: Synthesis of (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoic acid



To a solution of (2R,4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoate (25 mg, 0.055 mmol) in MeOH (2 mL) is added aqueous 1 N NaOH (4 mL). After stirring at room temperature for 2 hours, the crude is quenched with 1N HCl and concentrated under reduced pressure to remove MeOH. The crude is diluted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by RP-

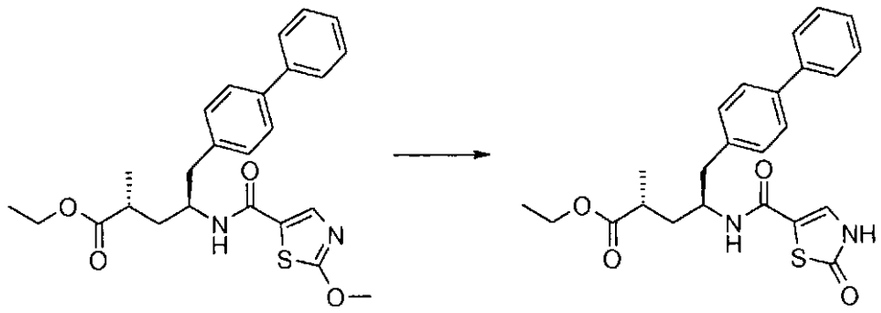
HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN), and then lyophilized to give (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)pentanoic acid (22 mg). HPLC retention time = 1.64 minutes (condition B); MS (m+1) = 430.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, *J*=14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 - 2.05 (m, 1 H) 2.55 (ddd, *J*=10.2, 6.8, 3.9 Hz, 1 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 3 H) 7.58 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H)

Example 55-1 : Synthesis of (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoic acid



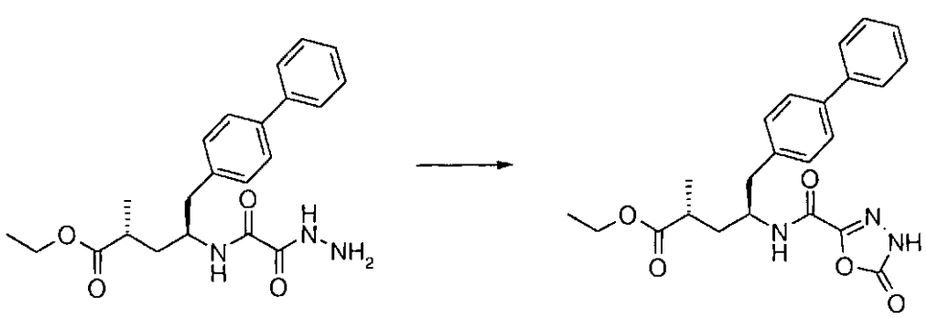
To a solution of (2R,4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoate (91 mg, 0.198 mmol) in MeOH (2 mL) is added aqueous 1N NaOH (4 mL, 4 mmol). After stirring at room temperature for 2 hours, the crude is quenched with 1N HCl and concentrated under reduced pressure to remove MeOH and is diluted with EtOAc, the organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN), and then lyophilized to give (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoic acid (62 mg). HPLC retention time = 1.60 minutes (condition B); MS (m+1) = 430.1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.60 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 4.3 Hz, 1 H) 1.85 (ddd, *J*=13.6, 9.6, 4.0 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.79 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 4.11 - 4.28 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H) 12.92 (s, 1 H).

Example 56-1: Synthesis of (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrothiazole-5-carboxamido)pentanoate



To a solution of (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-methoxythiazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate, intermediate 19, (171 mg, 0.38 mmol) in dioxane (6 mL) is added 4 M HCl in dioxane (0.25 mL, 1.00 mmol). The crude is stirred at room temperature for 5 hrs. The residue is purified by preparative HPLC using a gradient of MeCN/water (0.1% TFA). The proper fractions are lyophilized to furnish (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrothiazole-5-carboxamido)pentanoate (57 mg). HPLC retention time = 1.80 minutes (condition A), MS 439.3 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.67 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.85 - 2.03 (m, 1 H), 2.51 - 2.69 (m, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.05 (m, 1 H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.26 - 4.42 (m, 1 H), 5.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 9.46 (br. s., 1 H).

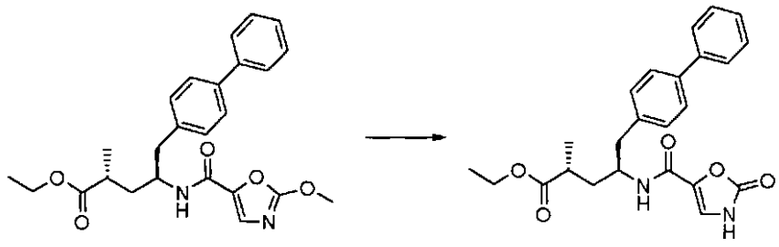
Example 57-1 (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoate



To a solution of (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-hydrazinyl-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate, intermediate 24, (200 mg, 0.50 mmol) in THF (10 mL) is added CDI (86

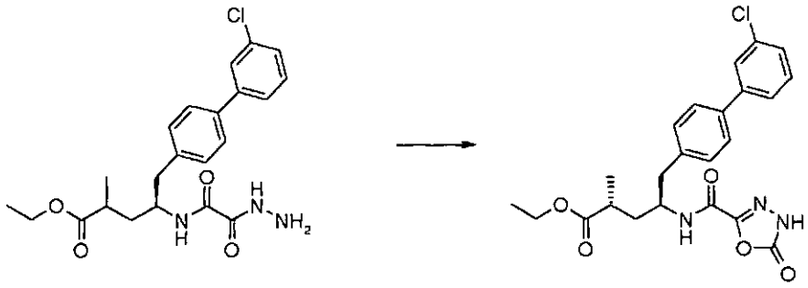
mg, 0.53 mmol). The crude is stirred at room temperature for 4 hrs. The crude is heated to 60 deg C for 30 mins. This reaction is quenched with water and diluted in EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude residue is purified via HPLC MeCN/water (0.1% TFA) to give (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoate (69 mg). HPLC retention time = 1.79 minutes (condition A), MS 424.2 (M+1).1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.66 (ddd, *J*=14.3, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J*=14.2, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H).

Example 58-1: Syntheis of (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamido)pentanoate



To a solution of (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-methoxyoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate, intermediate 20, (175 mg, 0.40 mmol) in dioxane (5 mL) is added a solution of 4M HCl in dioxane (501 µL, 2.01 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN), and then lyophilized to give (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamido)pentanoate (154 mg). HPLC retention time = 1.89 minutes (condition B); MS 423.3 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.61 (ddd, *J*=14.0, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.81 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.9 Hz, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 1 H) 2.73 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 3.99 (q, *J*=7.1, 2 H) 4.05 - 4.22 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.25 (s, 1 H)

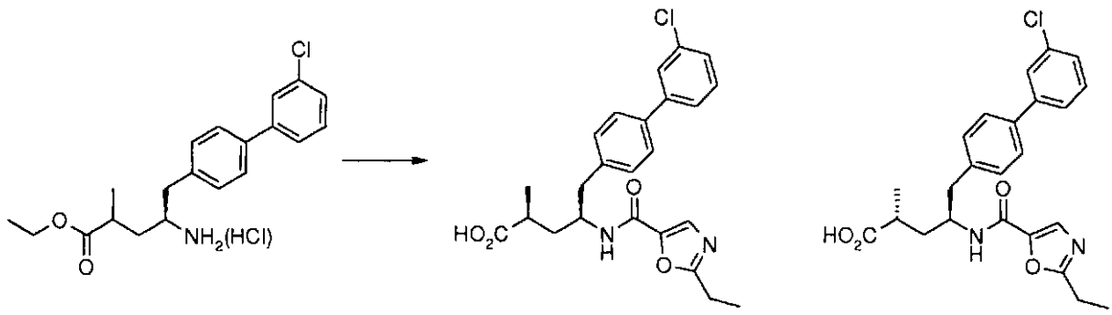
Example 59-1: Syntheis of (2R,4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoate



To a solution of (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-hydrazinyl-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate, intermediate 26, (542 mg, 1.25 mmol) in THF (16 mL) is added CDI (244 mg, 1.50 mmol) at room temperature. After stirring for 18 hour at room temperature, the reaction is quenched with H_2O and 1M HCl and diluted in EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN) and by Chiral-HPLC (OJ-H 21x250mm, EtOH(0.1% TFA)/Heptane = 30/70) to give (2R,4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)pentanoate (333 mg). HPLC retention time = 1.74 minutes (condition A); MS 458.2 (M+1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.58 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

Example 60-1: Synthesis of (2S,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid

Example 61-1: (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid



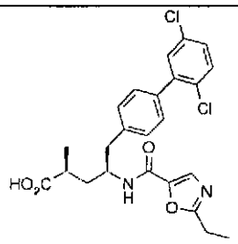
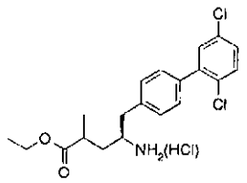
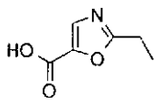
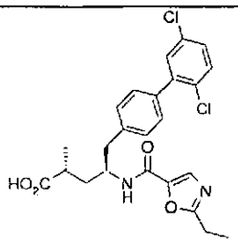
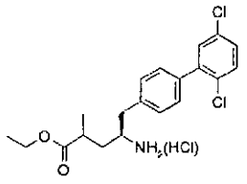
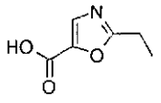
To a solution of 2-ethyloxazole-5-carboxylic acid (95 mg, 0.68 mmol) in DMF (2 mL) and DCM (2 mL) is added (4S)-ethyl 4-amino-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride (215 mg, 0.56 mmol), HATU (321 mg, 0.84 mmol), and TEA (392 µL, 2.81 mmol). After stirring for 2 hours, the reaction is quenched with H_2O, and the crude is diluted with EtOAc, the organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN) to give (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate (264 mg), HPLC retention time = 0.71 minutes (condition B); MS (m+1) = 469.3.

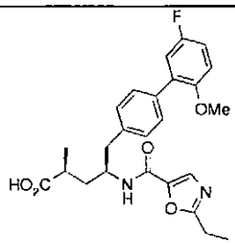
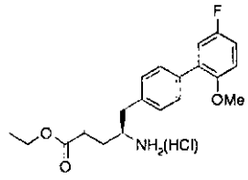
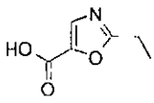
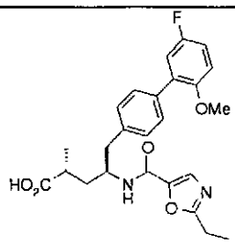
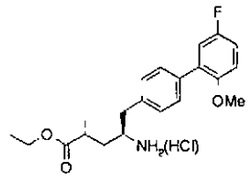
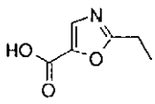
Next, to a solution of (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate (264 mg, 0.56 mmol) in MeOH (2 mL) is added aqueous 1N NaOH (4 mL) After stirring at room temperature for 2 hours, the crude is concentrated under reduced pressure to remove MeOH and is diluted with EtOAc, the organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure.

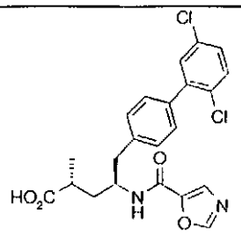
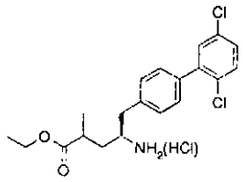
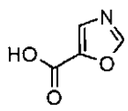
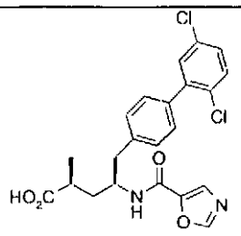
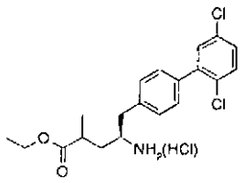
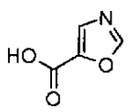
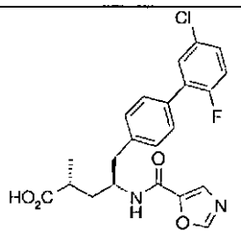
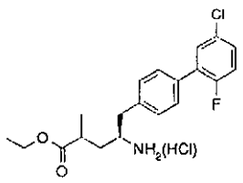
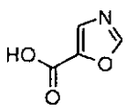
The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN) and then is purified by chiral-HPLC (OJ-H, 15% EtOH(0.1% TFA)/Heptane), and then lyophilized to give (2S,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid (43 mg), HPLC retention time = 1.63 minutes (condition B); MS (m+1) = 441.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.0, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, *J*=14.1, 10.8, 5.9 Hz, 1 H) 2.39 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 4.31 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 4 H) 7.57 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) and (2R,4S)-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid (60 mg). HPLC retention time = 1.62 minutes (condition B); MS (m+1) = 441.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.3 Hz, 1 H) 2.01

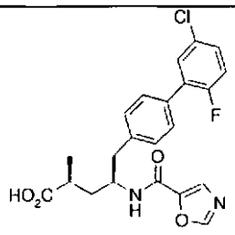
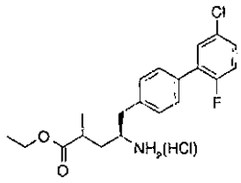
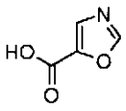
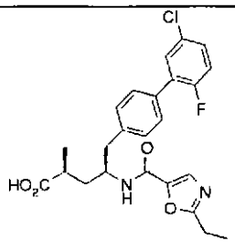
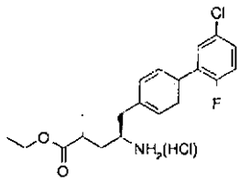
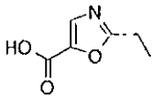
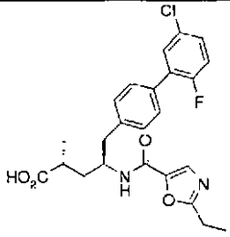
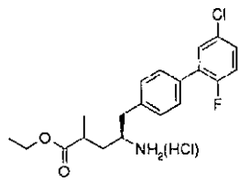
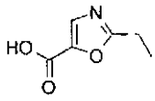
(ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.30 - 4.49 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 7.56 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H).

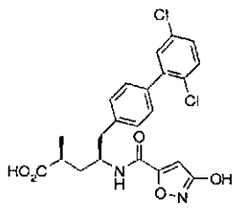
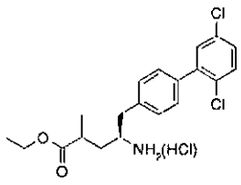
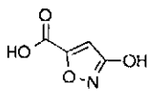
The following examples are prepared using a similar procedure described examples 60-1and examples 61-1 via amide bond coupling reactions of various amine hydrochloride intermediates with various carboxylic acids with HATU. The ethyl ester hydrolysis proceeds under aq. NaOH conditions in methanol at rt.

Example #	Product	Amine hydrochloride	Carboxylic acid	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 62-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid			1.71 min (B)	476.2
Example 63-1	 (2R,4S)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-			1.69 min (B)	476.2

	carboxamido)-2-methylpentanoic acid				
Example 64-1	 (2S,4S)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoic acid			1.66 min (B)	455.2
Example 65-1	 (2R,4S)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoic acid			1.66 min (B)	455.2

Example 66-1	 (2R,4S)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(oxazole-5-carboxamido)pentanoic acid			1.77 min (B)	448.0
Example 67-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(oxazole-5-carboxamido)pentanoic acid			1.76 min (B)	448.0
Example 68-1	 (2R,4S)-5-(5'-chloro-2'-fluorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(oxazole-5-carboxamido)penta			1.71 min (B)	431.1

	noic acid				
Example 69-1	 (2S,4S)-5-(5'-chloro-2'-fluorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-4-(oxazole-5-carboxamido)pentanoic acid			1.73 min (B)	431.1
Example 70-1	 (2S,4S)-5-(5'-chloro-2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid			1.81 min (B)	459.1
Example 71-1	 (2R,4S)-5-(5'-			1.80 min (B)	459.1

	chloro-2'-fluorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethyloxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid				
Example 72-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoic acid			1.45 min (C)	463.2

Example 62-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.34 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.71 (ddd, *J*=14.0, 8.4, 3.9 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.41 - 2.56 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.92 (dd, *J*=13.6, 8.3 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.37 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.30 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H).

Example 63-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.26 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.57 (ddd, *J*=13.9, 9.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.89 (ddd, *J*=13.9, 9.5, 4.2 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.80 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.84 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 2.87 (dd, *J*=13.9, 7.8 Hz, 1 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 8.30 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H).

Example 64-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 8.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, *J*=14.1, 10.8, 5.7 Hz, 1 H) 2.41 - 2.52

(m, 1 H) 2.86 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=5.8, 2.8 Hz, 1 H) 2.93 (dd, *J*=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.33 - 4.49 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 3 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H).

Example 65-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 1 H) 2.86 (q, *J*=7.7 Hz, 2 H) 2.90 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H).

Example 66-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.04 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.64 (m, 1 H) 2.87 - 2.93 (m, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.29 - 4.56 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 6 H) 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Example 67-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 2.07 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 5.9 Hz, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 2.91 (dd, *J*=13.6, 8.1 Hz, 1 H) 2.98 (dd, *J*=13.6, 6.1 Hz, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 6 H) 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Example 68-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.03 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.66 (m, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.6, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Example 69-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.71 (ddd, *J*=14.0, 8.2, 4.0 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 6.1 Hz, 1 H) 2.40 - 2.59 (m, 1 H) 2.91 (dd, *J*=13.4, 8.1 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Example 70-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.40 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (dd, *J*=13.9, 8.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.35 - 4.55 (m, 1 H) 7.16 (dd, *J*=10.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H).

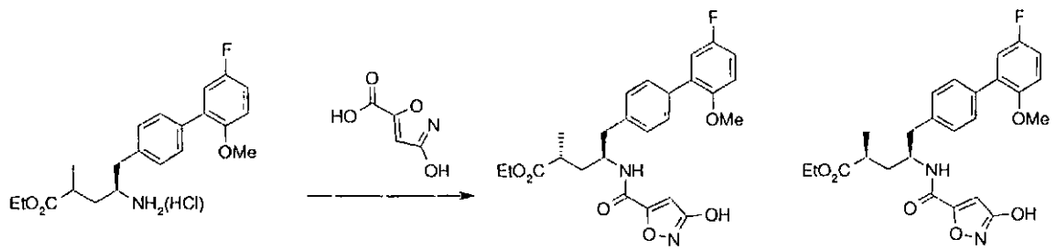
Example 71-1: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.34 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.65 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=14.1, 6.6 Hz, 1 H)

4.27 - 4.52 (m, 1 H) 7.15 (dd, *J*=10.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 3 H) 7.42 (d, *J*=9.3 Hz, 3 H) 7.53 (s, 1 H).

Example 72-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, 3 H) 1.56 (ddd, *J*=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.33 (ddd, *J*=9.16, 6.76, 5.05 Hz, 1 H) 2.88 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 4.25 (dd, *J*=9.09, 6.57 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 8.62 - 8.77 (m, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H) 11.97 - 12.31 (m, 1 H)

Example 73-1: Synthesis of (2R,4S)-ethyl 5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate

Example 74-1: Synthesis of (2S,4S)-ethyl 5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate

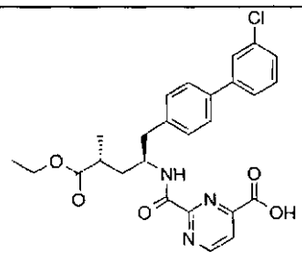
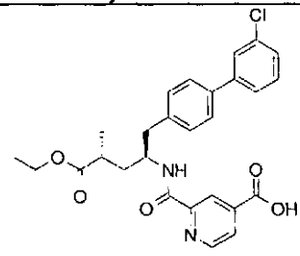
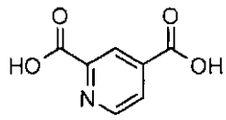


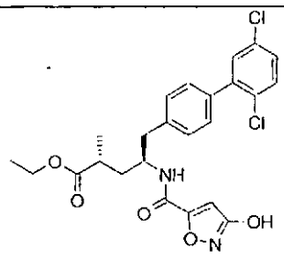
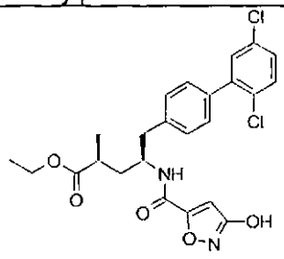
To a solution of 3-hydroxyisoxazole-5-carboxylic acid (137 mg, 1.06 mmol) in DMF (3 mL) and DCM (3 mL) is added (4S)-ethyl 4-amino-5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride (350 mg, 0.88 mmol), HATU (504 mg, 1.33 mmol), and TEA (616 µL, 4.42 mmol). After stirring for 2 hours, the reaction is quenched with H_2O, and the crude is diluted with EtOAc, the organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure.

The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN) and then is purified by chiral-HPLC (OJ-H, 15% EtOH(0.1% TFA)/Heptane), and then lyophilized to give (2R,4S)-ethyl 5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate (110 mg), HPLC retention time = 1.46 minutes (condition A); MS (m+1) = 471.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.2, 10.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.98 (ddd, *J*=14.0, 10.4, 3.7 Hz, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.23 - 4.42 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.00 (d, *J*=7.8 Hz, 3 H) 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 8.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), and (2S,4S)-ethyl 5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate

(66 mg). HPLC retention time = 1.60 minutes (condition A); MS (m+1) = 471.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 7.5, 3.9 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, *J*=14.0, 10.6, 6.7 Hz, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.97 - 4.10 (m, 2 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H).

The title compound is prepared analogous to Example 73-1 and Exaple 74-1 using Intermediate 31 or 31-3.

Example #	Product	Reagent/Conditions	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 75-1	 2-((2S,4R)-1-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-ylcarbamoyl)pyrimidine-4-carboxylic acid	Intermediate 26 HATU	1.51 min. (C)	496.3
Example 76-1	 2-((2S,4R)-1-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-ylcarbamoyl)isonicotinic acid	 EDCI and HOBt used instead of HATU	1.65 min. (C)	495.3

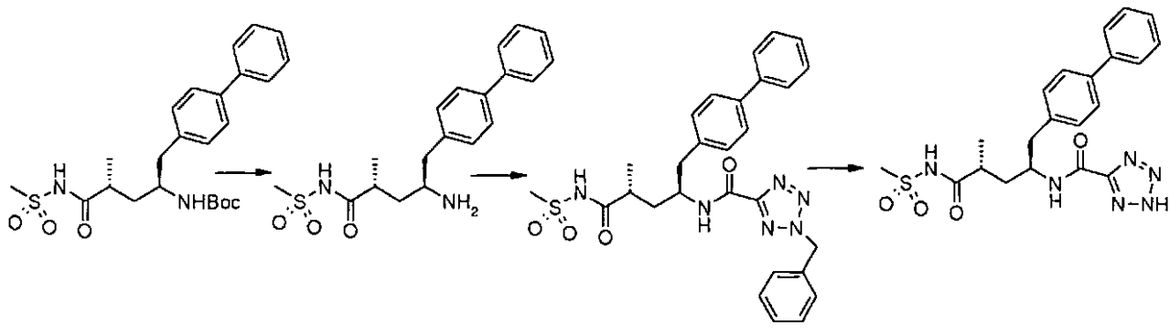
Example 77-1	 (2R,4S)-ethyl 5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate	Intermediate 20 HATU	1.63 min. (C)	491.2
Example 78-1	 (2S,4S)-ethyl 5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-4-(3-hydroxyisoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate	Intermediate 20 HATU	1.66 min. (C)	491.2

Example 75-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.15 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.97-4.02 (q, J=6.95 Hz,14.02 Hz, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.68-7.69 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.08-8.10 (d, J=5.18 Hz, 1H), 8.83-8.85 (d, J=7.33 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=4.80 Hz, 1H).

Example 76-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.20 (m, 6 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 2 H) 4.19 - 4.33 (m, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.96 (dd, *J*=4.80, 1.52 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.73 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 8.78 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H)

Example 77-1: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.16 (m, 6 H) 1.65 (ddd, *J*=14.02, 10.11, 4.42 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, *J*=13.77, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75 - 2.93 (m, 2 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.54 - 7.63 (m, 1 H) 8.69 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 11.71 (br. s., 1 H)

Example 79-1: Synthesis of 2H-Tetrazole-5-carboxylic acid ((1S, 3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-amide



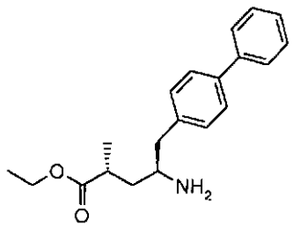
To a solution of ((1S, 3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester (90 mg, 0.195 mmol) in DCM (3 ml) at room temperature is added TFA (1 ml, 12.98 mmol). The reaction is stirred at room temperature. The mixture is concentrated to give N-((2R,4S)-4-Amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoyl)-methanesulfonamide. Next, this crude is added a half solution of 2-benzyl-2H-tetrazole-5-carbonyl chloride (131 mg, 0.588 mmol) in DCM at 0 ℃ and is followed by half of TEA (0.109 mL, 0.782 mmol). And then after half hour, the other half reagents are added into the reaction. The reaction is warmed up slowly to room temperature. The reaction is quenched by brine and is extracted with DCM. The combined organic layer i washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Reverse phase HPLC [15 to 50% ACN-H2O (0.1% NH4OH) over 10 min by X-bridge phenyl column] provides 2-Benzyl-2H-tetrazole-5-carboxylic acid ((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-amide. HPLC retention time = 1.50 minutes (condition C), MS (M-1) = 545.3.

Next, A solution of 2-benyl-2H-tetrazole-5-carboxylic acid ((1S, 3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-amide in MeOH/EtOAc is hydrogenated under H_2 baloon by catalyst 10% Pd/C wet for 2 hours. The reaction is filtered off the catalyst and is concentrated. Reverse phase HPLC [35 to 80% ACN-H2O (0.1% TFA) over 10 min by Sunfire C18 column] provides 2H-Tetrazole-5-carboxylic acid ((1S, 3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-amide. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 1.66 (ddd, *J*=13.8, 10.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, *J*=13.7, 10.7, 3.4 Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 3.24 (s, 3

H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 9.19 (br. s., 1 H), 11.54 (br. s., 1 H). HPLC retention time = 1.24 min (method C): MS (m+1) = 457.1.

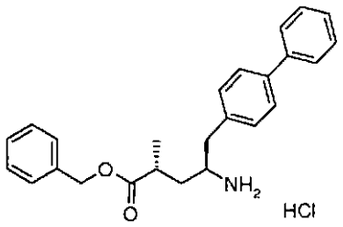
Starting materials or intermediates are prepared in following manner:

Intermediate 1: (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester



Using the same procedure described in WO2008083967 or US005217996.

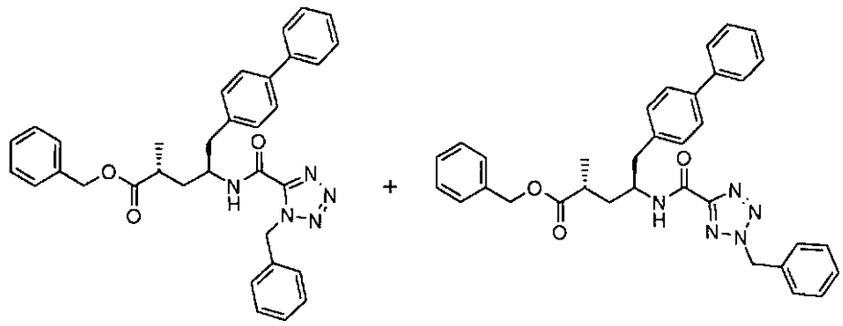
Intermediate 2: (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester hydrochloride



To a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pentanoic acid (prepared using the procedure described in WO 2008083967)(1.0 g, 2.61 mmol) and benzyl bromide (468 mg, 2.74 mmol) in DMF (15 mL) is added potassium carbonate (541 mg, 3.91 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. Water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water and dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residual oil is purified by column chromatography using heptane/EtOAc (4:1) to furnish (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester.

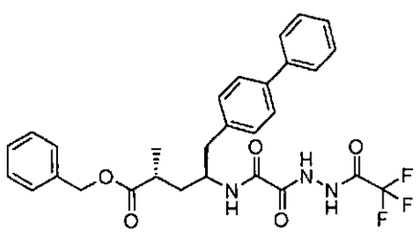
Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester in THF (5 mL) is added 4M HCl in dioxane (3 mL) and the solution is stirred at room temperature for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound. MS 374.4 (M+1).

Intermediate 3: (2R,4S)-4-[(1-Benzyl-1H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester and (2R,4S)-4-[(2-benzyl-2H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester



To a solution of (2*R*,4*S*)-benzyl 4-amino-5-(biphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate (92mg, 0.224mmol) and Et_3N (0.078 mL, 0.561 mmol)) in DCM (2 mL) are added benzyl-*H*-tetrazole-5-carbonyl chloride (mixture of 1 and 2-benzyl isomers, 60 mg, 0.269 mmol, prepared according to *J.Med.Chem.* **1986**, *29*, 538-549). After stirring for 0.5 hour, Et_3N (0.078mL, 0.561mmol) and the acid chloride (60mg, 0.269mmol) are added. After stirring for 0.5 hour, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography to give a mixture of (2R,4S)-4-[(1-benzyl-1H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester and (2R,4S)-4-[(2-benzyl-2H-tetrazole-5-carbonyl)-amino]-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester. HPLC Retention time 1.71 minutes (condition D); MS 560.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermediate 4: (2R,4S)-5-Biphenyl-4-yl-2-methyl-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-hydrazino]-acetylamino}-pentanoic acid benzyl ester

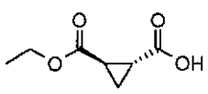


To a suspension of (2R,4S)-4-amino-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester HCl salt (800 mg, 2.142 mmol) in dichloromethane (30 mL) at ice bath is added ethyl oxalyl chloride (0.288 mL, 2.57 mmol) and followed by triethylamine (0.657 mL, 4.71 mmol). The mixture is stirred at ice bath for 5 minutes, and the reaction is quenched by brine and added dichloromethane. The combined organic layer is washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by flash chromatography (silica gel, 20% to 40% ethyl acetate/heptane) to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(ethoxyoxalyl-amino)-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester (830 mg, 82% yield). HPLC Retention time 1.61 minutes (condition D); MS 474.0 (M+1).

Next, to a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(ethoxyoxalyl-amino)-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester (645 mg, 1.362 mmol) in EtOH (25 mL) at -20 °C is added a solution of hydrazine hydrate (0.066 mL, 1.362 mmol) in EtOH (10 mL) and the mixture is stirred at -20 °C to -5 °C. After 3 hours, more hydrazine hydrate is added and the reaction is continued to stir at -20 °C to -5 °C. The suspension mixture is filtered to collect (2R,4S)-5-bipheyl-4-yl-4-(hydrazinooxalyl-amino)-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester (555 mg, 89% yield). HPLC Retention time 1.44 minutes (condition D); MS 460.0 (M+1).

Next, to a solution of (2R,4S)-5-bipheyl-4-yl-4-(hydrazinooxalyl-amino)-2-methyl-pentanoic acid benzyl ester (200 mg, 0.435 mmol) in THF (6 mL) cooled in ice bath is added DIPEA (0.099 mL, 0.566 mmol) followed by trifluoroacetic anhydride (0.080 mL, 0.566 mmol). The reaction is stirred at room temperature. The reaction is quenched by brine and is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by flash chromatography (silica gel, 1% to 5% MeOH/DCM) to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-2-methyl-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-hydrazino]-acetylamino}-pentanoic acid benzyl ester (177 mg). HPLC Retention time 1.01 minutes (condition E); MS 554.0 (M-1).

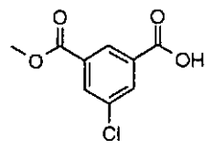
Intermediate 5: trans-1,2-cyclopropanedicarboxylic acid monoethyl ester



To a solution of diethyl trans-1,2-cyclopropanedicarboxylate (110 mg, 0.59 mmol) in ethanol (3 mL) is added aqueous 1M NaOH (0.65 mL, 0.65 mmol) and the mixture is stirred at room

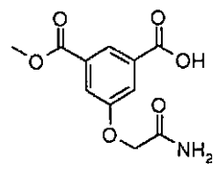
temperature for 48 hours. To this mixture is added 0.65 mL of aqueous 1M HCl and the solvent is removed under reduced pressure to afford the title compound.

Intermediate 6: 5-chloroisophthalic acid monomethyl ester



To a solution of 5-chloroisophthalic acid dimethyl ester (457 mg, 2 mmol) in methanol (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (1.0 mL, 0.65 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The solvent is removed under reduced pressure and water is added to the residue. The solution is washed with ethyl acetate and the aqueous phase is acidified with aqueous 1M HCl. The mixture is extracted with ethyl acetate and the organic phase is washed with brine and dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound. MS 213.2 (M-1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ ppm 3.91 (s, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.71 (s, 1H).

Intermediate 7: 5-carbamoylmethoxyisophthalic acid monomethyl ester

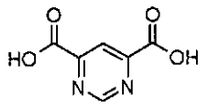


To a mixture of 5-hydroxyisophthalic acid dimethyl ester (500 mg, 2.38 mmol) and chloroacetamide (245 mg, 2.62 mmol) in DMF (7 mL) is added potassium carbonate (986 mg, 7.14 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 2 days. Water is added to the mixture and then it is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and brine and is dried over sodium sulfate. The organic solution is concentrated to one fourth volume to give a precipitate. The solid is filtered, washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to give 5-carbamoylmethoxyisophthalic acid dimethyl ester. MS 268.2 (M+1);); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 3.96 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 5.87 (s, broad, 1H), 6.55 (s, broad, 1H), 7.79 (s, 2H), 8.37 (s, 1H).

Next, to a solution of 5-carbamoylmethoxyisophthalic acid dimethyl ester (371 mg, 1.39 mmol) in MeOH (10 mL) is added aqueous 1M NaOH (1.39 mL, 1.39 mmol) and the mixture is stirred at 50 °C for 18 hours. The solvent is removed under reduced pressure and water is

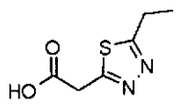
added to the residue. The aqueous solution is acidified with aqueous 1M HCl and the resulting precipitate is filtered, washed with water and dried under reduced pressure to give 5-carbamoylmethoxyisophthalic acid monomethyl ester. MS 254.3 (M+1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (m 3H), 8.10 (s, 1), 13.38 (s, 1H).

Intermediate 8: pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid



Prepared by the $KMnO_4$ oxidation of 2,6-dimethylpyrimidine according to the procedure described in *J. Chem. Soc.* 525 (1959).

Intermediate 9: (5-ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetic acid



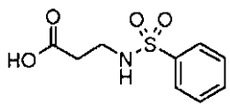
To a mixture of hydrazinocarbonylacetic acid ethyl ester (1.0 g, 6.84 mmol) and diisopropypethylamine (1.77 g, 13.69 mmol) in THF (7 mL) is added a solution of propionyl chloride (633 mg, 6.84 mmol) in THF (2 mL) dropwise and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl and brine. The organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to furnish 3-oxo-3-(N'-propionylhydrazino)-propionic acid ethyl ester. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.31 (q, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

Next, a mixture of 3-oxo-3-(N'-propionylhydrazino)-propionic acid ethyl ester (600 mg, 2.97 mmol) and Lawesson's reagent (3.6 g, 8.90 mmol) in THF (30 mL) is stirred at 50 °C for 18 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by column chromatography using a gradient of 20-50% heptane/EtOAc to elute the product, (5-ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetic acid ethyl ester. MS 201.2 (M+1); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, 2H).

Next, to a solution of (5-ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetic acid ethyl ester (230 mg, 1.15 mmol) in ethanol (5 mL) is added aqueous 1M NaOH (2 mL, 2.0 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is acidified with aqueous 1M HCl and

the ethanol is removed under reduced pressure. The remaining aqueous solution is lyophilized to give (5-ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetic acid.

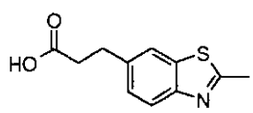
Intermediate 10: 3-benzenesulfonylaminopropionic acid



To a solution of benzenesulfonyl chloride (500 mg, 2.83 mmol) in pyridine (10 mL) is added 3-amino-propionic acid ethyl ester (672 mg, 8.49 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is poured into ethyl acetate and is washed with aqueous 1M HCl and brine. The organic phase is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography using a gradient of 10-50% heptane/EtOAc to afford 3-benzenesulfonylaminopropionic acid ethyl ester. MS 258.3 (M+1); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.24 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.20 Hz, 2H).

Next, to a solution of 3-benzenesulfonylaminopropionic acid ethyl ester (340 mg, 1.32 mmol) in ethanol (15 mL) is added aqueous 1M NaOH (4 mL, 4.0 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 4 hours. The mixture is poured into water and is extracted with ether. The aqueous phase is acidified with aqueous 1M HCl and the solution is lyophilized to give 3-benzenesulfonylaminopropionic acid.

Intermediate 11: 3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-propionic acid



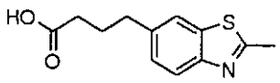
A mixture of 6-iodo-2-methylbenzo[d]thiazole (275 mg, 1 mmol), methyl acrylate (103 mg, 1.2 mmol), diacetoxypalladium (22 mg, 0.1 mmol) and triethylamine (304 mg, 3 mmol) MeCN (8 mL) is heated in a microwave apparatus at 100 °C for 10 min. The solvent is removed under reduce pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane:EtOAc, 2:1) to give (E)-3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-acrylic acid methyl ester. MS 234.3 (M+1).

Next, a solution of (E)-3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-acrylic acid methyl ester in ethyl acetate (10 mL) is hydrogenated over 10% Pd/C (22 mg, 10%w) at 1 atm for 18 hours. The

catalyst is filtered through Celite and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography (heptane:EtOAc, 2:1) to give 3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-propionic acid methyl ester. MS 236.3 (M+1).

Next, to a solution of 3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-propionic acid methyl ester (150 mg, 1.67 mmol) in EtOH (5 mL) is added aqueous 1M NaOH (5 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solution is acidified to pH 3 with aqueous 1M HCl and is extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by preparative HPLC using a gradient of 10-100% MeCN/water (0.1% TFA) to give 3-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-propionic acid.

Intermediate 12: 4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-butyric acid

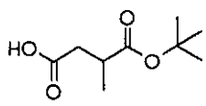


A mixture of 6-iodo-2-methylbenzo[d]thiazole (275 mg, 1 mmol), but-3-enoic acid methyl ester (100 mg, 1.2 mmol), diacetoxypalladium (22 mg, 0.1 mmol) and triethylamine (304 mg, 3 mmol) MeCN (8 mL) is heated in a microwave apparatus at 130 °C for 30 minutes. The solvent is removed under reduce pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane:EtOAc, 2:1) to give (E)-4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-but-3-enoic acid methyl ester. MS 248.3 (M+1).

Next, a solution of (E)-4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-but-3-enoic acid methyl ester in THF (10 mL) is hydrogenated over 10% Pd/C (22 mg, 10% wet) at 1 atm for 48 hours. The catalyst is filtered through Celite and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography (heptane:EtOAc, 2:1) to give 4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-butyric acid methyl ester. MS 250.4 (M+1).

Next, to a solution of 4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-butyric acid methyl ester in EtOH (4 mL) is added aqueous 1M NaOH (4 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solution is acidified to pH 2 with aqueous 1M HCl and is extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent is removed under reduced pressure to give 4-(2-methyl-benzothiazol-6-yl)-butyric acid. MS 236.3 (M+1).

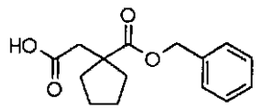
Intermediate 13: 2-methyl-succinic acid 1-tert-butyl ester



Succinic acid mono-tert-butyl ester is prepared according to the procedure described in J. Org. Chem. 59, 4862 (1994).

To a stirred solution of LDA (6.3 mmol, 2M in hexane) in THF (5 mL) at -78 °C is added a solution of succinic acid mono-tert-butyl ester (523 mg, 3 mmol) in THF (2 mL) dropwise. After the addition, the mixture is warmed to -20 °C slowly and stirred at -20 °C for 30 minutes. The solution is re-cooled to -78 °C and MeI (511 mg, 3.6 mmol) is added dropwise. The mixture is warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture is quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent is removed under reduced pressure to give 2-methyl-succinic acid 1-tert-butyl ester.

Intermediate 14: 1-carboxymethyl-cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester



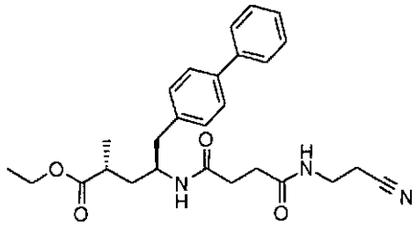
To a stirred solution of cyclopentanecarboxylic acid (1.14g, 10 mmol) in DMF (15 mL) is added K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) and benzyl bromide (1.71 g, 10 mmol). The suspension is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane:EtOAc, 10:1) to give cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester.

Next, to a stirred solution of LDA (4 mmol, 2M in Hexane) in THF (8 mL) at -78 °C is added a solution of cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester (817 mg, 4 mmol) in THF (3 mL) dropwise. After the addition, the mixture is stirred at -78 °C for 5 hours then allyl bromide (726 mg, 6 mmol) is added dropwise. The mixture is warmed to room temperature during 4 hours then the reaction mixture is quenched with saturated $NaHCO_3$. Magnesium sulfate (2 g) is added and stirred until all the $MgSO_4$ is dissolved. The mixture is extracted with ethyl acetate and the organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (hep:EtOAc, 10:1) to give 1-allyl-cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester.

Next, Ozone is bubbled through a solution of 1-allyl-cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester in methylene chloride (15 mL) for 30 min then PS-triphenolphosphine (300 mg) is added and the mixture is stirred at room temperature for 5 hours. The resin is filtered and solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography (heptane:EtOAc, 10:1) to give 1-(2-oxo-ethyl)-cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester MS 247.3 (M+1).

Next, to a solution of 1-(2-oxo-ethyl)-cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester (200 mg, 0.81 mmol) in THF (5 mL) is added silver(II) oxide (201 mg, 1.62 mmol) and aqueous 1M NaOH (0.81 mL of 1.0 N, 0.81 mmol) and the suspension is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is acidified to pH 3 with aqueous 1M HCl and is extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent is removed under reduced pressure to furnish 1-carboxymethyl-cyclopentanecarboxylic acid benzyl ester MS 263.3 (M+1).

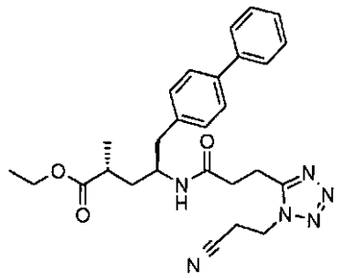
Intermediate 15: (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-(2-cyano-ethylcarbamoyl)-propionylamino]-2-methyl pentanoic acid ethyl ester



To a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-propionylamino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (prepared by using the procedure described in US005217996) (200 mg, 0.486 mmol) in DMF (3 mL) are added EDC-HCl (112 mg, 0.583 mmol) and HOAt (79 mg, 0.583 mmol) at room temperature. After stirring for 10 minutes, 3-aminopropionitrile (41 mg, 0.583 mmol) and triethylamine (0.081 mL, 0.583 mmol) is added and stirred overnight. Additional EDC-HCl (66 mg, 0.292 mmol), HOAt (40 mg, 0.292 mmol), aminopropionitrile (21mg, 0.292mmol), and triethylamine (0.081 mL, 0.583 mmol) are added. After stirring for 1 hour, the reaction mixture is heated to 50°C and stirred for 5 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with H_2O and brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-(2-cyano-ethylcarbamoyl)-propionylamino]-2-methyl pentanoic acid ethyl ester. HPLC Retention time 1.37 minutes (condition B); MS 464 (M+1);

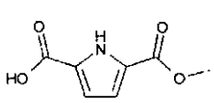
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.17 (d, J=7.33Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.51 (ddd, J=4.29, 0.85, 14.14Hz, 1H), 1.95 (ddd, J=4.29, 9.60, 13.89Hz, 1H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.58 (t, J=6.57Hz, 2H), 2.83 (d, J=6.57Hz, 2H), 3.45 (ddd, J=2.53, 8.00, 12.0Hz, 2H), 4.14 (ddd, J=2.53, 8.00, 14.01Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.64 (d, J=9.09Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermediate 16: (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-{3-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-propionylamino}-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester



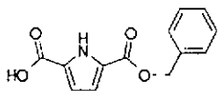
To a solution of (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[3-(2-cyano-ethylcarbamoyl)-propionylamino]-2-methyl pentanoic acid ethyl ester (150 mg, 0.324 mmol) in THF(2 mL) is added triphenylphosphine (85 mg, 0.324 mmol). After stirring for 10 minutes, diisopropyl azodicarboxylate (0.063 mL, 0.324 mmol) and trimethylsilyl azide (0.043 mL, 0.324 mmol) are added. The mixture is stirred for 8 hours and additional triphenylphosphine, diisopropyl azocarboxylate, and trimethylsilyl azide (each 0.324 mmol) are added. After stirring overnight, the mixture is concentrated and purified by silica gel column chromatography to give (2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-{3-[1-(2-cyano-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-propionylamino}-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester. HPLC Retention time 1.42 minutes (condition B); MS 489 (M+1); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.11 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.47 (ddd, J=4.29, 10.10, 14.39Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.00 (t, J=6.82Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.69 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermediate 17: 1H-Pyrrole-2,5-dicarboxylic acid monomethyl ester



Prepared from methyl 2-pyrrolecarboxylate according to the procedure described in *Eur. J. Org. Chem.* 2397 (1999).

Intermediate 18: 1H-Pyrrole-2,5-dicarboxylic acid monobenzyl ester

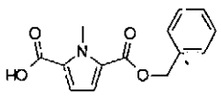


To a stirred solution of 1H-pyrrole-2-carboxylic acid (1.11 g, 10 mmol) in DMF (15 mL) is added potassium carbonate (2.07 g, 15 mmol) and (bromomethyl)benzene (1.80 g, 10.50 mmol). After stirring the mixture at room temperature for 18 hours, water is added and the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate =5:1) to give 1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzylester.

Next, To a stirred solution of 1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzylester (2.0 g, 9.94 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL) at 5 °C is sequentially added DMF (1.12 g, 15.31 mmol) and phosphoryl trichloride (2.35 g, 15.31 mmol). After the addition, the mixture is heated to 50 °C and stirred for an hour. Water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate =3:1) to give 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester; HPLC Retention time 1.64 minutes (condition C): MS 230.3 (M+1).

Next, to a stirred solution of 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (1.10 g, 4.80 mmol) in acetone (100mL) is added a solution of potassium permanganate (1.52 g, 9.60 mmol) in 150 mL acetone/water (1:1) dropwise and the mixture is stirred for three hours. The mixture is poured into a solution of 200 mL of 10% $NaHSO_3$ in 1N HCl and the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound; HPLC Retention time 0.88 minutes (condition C): MS 244.3 (M^- -1).

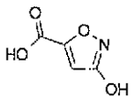
Intermediate 19: 1-Methyl-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylic acid monobenzyl ester



To a stirred solution of 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid benzyl ester (from the preparation of Intermediate 18) (400 mg, 1.75 mmol) in DMF (10 mL) is added cesium carbonate (853 mg, 2.62 mmol) and MeI (297 mg, 2.09 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 2 hours then water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give benzyl 5-formyl-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate; HPLC Retention time 1.26 minutes (condition C): MS 244.3 (M+1).

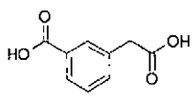
Next, to a stirred solution of benzyl 5-formyl-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate (400 mg, 1.64 mmol) in acetone (25 mL) is added a solution of potassium permanganate (520 mg, 3.29 mmol) in 40 mL acetone/water (1:1) dropwise and the mixture is stirred for 3 hours. The mixture is poured into a solution of 60 mL 10% $NaHSO_3$ in 1N HCl and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound. HPLC retention time 1.10 minutes (condition C); MS 260.3 (M+H).

Intermediate 20: 3-Hydroxy-isoxazole-5-carboxylic acid



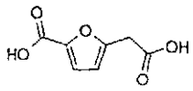
To a solution of 3-hydroxy-isoxazole-5-carboxylic acid methyl ester (286 mg, 2.0 mmol) in methanol (7 mL) is added 1N NaOH (4.0 mL, 4.0 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hrs. The solvent is removed under reduced pressure and 4.0 mL of 1N HCl is added to the residue. The resulting solution is lyophilized to give the product which is used as is in subsequent reactions.

Intermediate 21: 3-Carboxymethylbenzoic acid



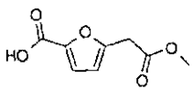
To a solution of 3-bromomethylbenzoic acid (2.29 g, 10 mmol) in methanol (30 mL) is added sodium cyanide (0.49 g, 10 mmol) and the mixture is stirred at 70 °C for 2 hrs. The solvent is removed under reduced pressure and water is added to the residue. The mixture is extracted with ether and the organic phase is dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography using CH_2Cl_2 as eluent to give 3-cyanomethylbenzoic acid.
Next, a mixture of the 3-cyanomethylbenzoic acid (950 mg, 5.42 mmol) in water (2.5 mL) and sulfuric acid (2.5 mL, d 1.84) is heated at 115 °C for 18 hrs. The mixture is cooled to room temperature and the resulting precipitate is filtered, washed with water and dried under reduced pressure to give 3-carboxymethylbenzoic acid.

Intermediate 22: 5-Carboxymethyl-furan-2-carboxylic acid



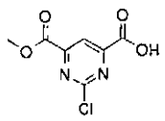
To a solution of 5-methoxycarbonylmethyl-furan-2-carboxylic acid methyl ester (250 mg, 1.26 mmol) in methanol (5 mL) is added 1N NaOH (2.78 mL, 2.78 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hrs. The solvent is removed under reduced pressure and 2.78 mL of 1N HCl is added to the residue. The resulting solution is lyophilized to give the product which is used as is in subsequent reactions.

Intermediate 23: 5-Methoxycarbonylmethyl-furan-2-carboxylic acid



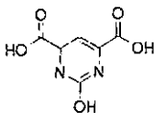
To a solution of Intermediate 22 (220 mg, 1.29 mmol) in methanol (8 mL) is added Amberlyst-15 resin (50 mg) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hrs. The resin is filtered and the solvent is removed under reduced pressure to give the product which is used as is in subsequent reactions. 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) • ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.54 Hz, 1H), 10.17 (s, broad, 1H).

Intermediate 24: 2-chloro-pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid monomethyl ester



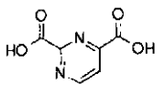
To a stirred solution of methyl 2-chloro-6-methylpyrimidine-4-carboxylate (3.73 g, 20 mmol.) in dioxane (20 mL) is added selenium dioxide (3.55 g, 32 mmol) and the mixture is heated at 10 5°C for 12 hours. The suspension is filtered through Celite and washed well with dioxane. The solvent is removed under reduced pressure to give 2-chloro-pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid monomethyl ester; HPLC Retention time 0.65 minutes (condition C); MS 217.2 (M+1).

Intermediate 25: 2-Hydroxy-pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid



Next, to a stirred solution of 2-chloro-pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid monomethyl ester (120 mg, 0.55 mmol) in THF (3 mL) is added 1N NaOH (1.10 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The solution is carefully acidified with 1N HCl and the solvent is removed under reduced pressure to give 2-hydroxypyrimidine-4,6-dicarboxylic acid. This is used as is in subsequent reactions.

Intermediate 26: Pyrimidine-2,4-dicarboxylic acid



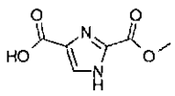
To a stirred solution of triethyl 1,3,5-triazine-2,4,6-tricarboxylate (J. Org. Chem. **59**, 4950, 1994) (2.02 g, 6.80 mmol.) in DMF (15 mL) is added 1-aminoethaniminium chloride (1.29 g, 13.60 mmol). After the addition, the mixture is heated at 100 °C for 18 hours then the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate =3:1) to give diethyl 6-aminopyrimidine-2,4-dicarboxylate; HPLC Retention time 0.89 minutes (condition C); MS 240.3 (M+1).

Next, To a stirred solution of tert-butyl nitrite (268 mg, 2.34 mmol.) in DMF (5 mL) at 60 °C is added a solution of diethyl 6-aminopyrimidine-2,4-dicarboxylate (280 mg, 1.17 mmol) in DMF (0.5 mL) dropwise and mixture is heated at 60 °C for 18 hours. The mixture is cooled

to room temperature and poured into 1N HCl (10 mL). The mixture is extracted three times with ethyl acetate and the combined organic layers are washed with water and brine then is dried over magnesium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate =4:1) to give diethyl pyrimidine-2,4-dicarboxylate.

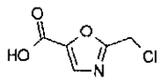
Next, to a stirred solution of diethyl pyrimidine-2,4-dicarboxylate (130 mg, 0.58 mmol) in MeOH (3 mL) is added 1N NaOH (2 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 3 hours. The solution is carefully acidified with 1N HCl and the solvent is removed under reduced pressure to give pyrimidine-2,4-dicarboxylic acid. This is used as is in subsequent reactions.

Intermediate 27: 1H-Imidazole-2,4-dicarboxylic acid 2-methyl ester



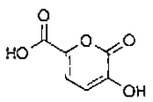
This intermediate is prepared according to the procedure described in patent application WO2005/040345.

Intermediate 28: 2-Chloromethyl-oxazole-5-carboxylic acid



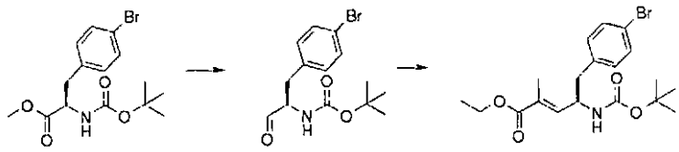
A mixture of 2-chloromethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester (J. Chromatography B, **674**, 167, 1995) (190 mg, 1 mmol) and 1N NaOH (2 mL, 2 mmol) is stirred at room temperature for 3 hours then 1N HCl (2 mL, 2 mmol) is added and the solvent is removed under reduced pressure to give the title compound which is used as is in subsequent reactions.

Intermediate 29: 5-Hydroxy-6-oxo-6H-pyran-2-carboxylic acid



This intermediate is prepared according to the procedure described in Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 932 (1961).

Intermediate 30: (E)-(R)-5-(4-Bromo-phenyl)-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pent-2-enoic acid ethyl ester

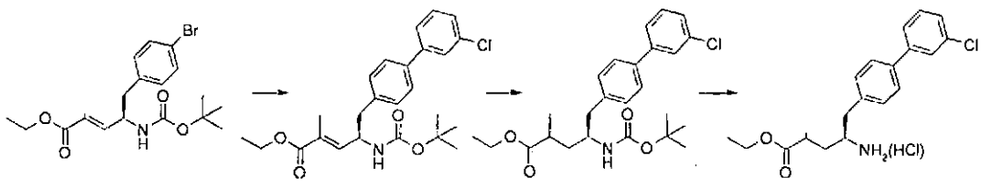


To a solution of (R)-3-(4-Bromo-phenyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid (1.0 g, 2.91 mmol) in DMF (5 mL) is added Cs_2CO_3 (1.041 g, 3.2 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. Then iodomethane (1.031 g, 7.26 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature about 72 hours. The pH is adjusted to 5~6 by adding 1N HCl then the mixture is extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give (R)-3-(4-bromo-phenyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid methyl ester. HPLC Retention time 1.49 minutes (condition C): MS 358.3 (M-1).

Next, to a solution of (R)-3-(4-bromo-phenyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-propionic acid methyl ester (1.0 g, 2.79 mmol) in DCM (20 mL) is added DIBAL-H (4.85 mL, 1.0M in DCM) slowly by using syringe pump at -78 °C. After the addition is complete the reaction is quenched by adding EtOAc and the mixture is warmed to room temperature. Then a saturated sodium potassium tartaric acid is added and the mixture is and stirred at room temperature for 1 hour. The organic phase is separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated to give [(R)-1-(4-bromo-benzyl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester which is used directly in the next reaction.

Next, to a solution of [(R)-1-(4-bromo-benzyl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (800 mg, 2.438 mmol) in DCM (20 mL) is added (carbethoxylidene)triphenylphosphorane (1.767 g, 4.88 mmol) and the mixture is stirred at room temperature overnight. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by column chromatography to afford the title compound.

Intermediate 31: (S)-4-Amino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester hydrochloride



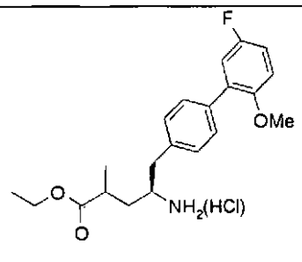
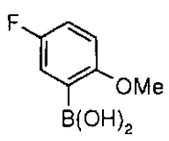
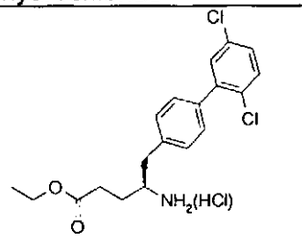
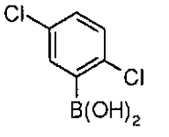
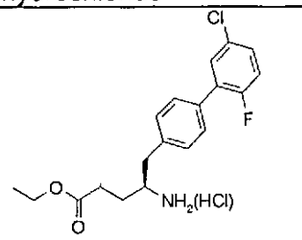
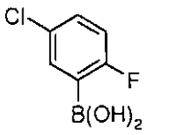
To a mixture of (R)-5-(4-bromo-phenyl)-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pent-2-enoic acid ethyl ester (Intermediate 30) (2.6 g, 6.31 mmol), 3-chlorophenyl boronic acid (1.085 g, 6.94 mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0.257 g, 0.315 mmol) in DMF (30 mL) is bubbled nitrogen for 10 minutes then Na_2CO_3 (6.3mL of a 2N aqueous solution) is added. The resulting mixture is heated to 100 °C for 2 hours then is cooled to room temperature. A mixture of ice and water is added and the mixture is extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give (E)-(R)-4-tert-butoxycarbonylamino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pent-2-enoic acid ethyl ester.

Next, to a solution of (E)-(R)-4-tert-butoxycarbonylamino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pent-2-enoic acid ethyl ester (2.5 g, 5.63 mmol) in ethanol (20 mL) is added Pt/C (250mg) and the mixture is stirred overnight under an atmosphere of hydrogen (H_2 balloon). The catalyst is filtered through a Celite pad and,the filtrate is concentrated to give (S)-4-tert-butoxycarbonylamino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester.

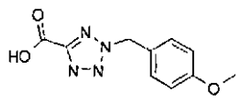
Next, to a solution of (S)-4-tert-butoxycarbonylamino-5-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester (2.47 g, 5.54 mmol) in DCM (15 mL) is added 5 mL of HCl (4N in dioxane) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solvent is removed under reduced pressure to afford the title compound; HPLC Retention time 1.48 minutes (condition C): MS 346.2 (M+1).

The following intermediates are synthesized according to the procedures described above using a suzuki reaction of (E)-(R)-5-(4-Bromo-phenyl)-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pent-2-enoic acid ethyl ester with the relavant boronic acids, hydrogenation reaction, and HCl mediated deprotection of the Boc group to give the corresponding amine hydrochloride salt.

Intermediate #	Product	Boronic Acid	LCMS-RT (condition)	MS (M+1)

Intermediate 31-2	 (4S)-ethyl 4-amino-5-(5'-fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride		1.50 min. (A)	360.3
Intermediate 31-3	 (4S)-ethyl 4-amino-5-(5'-chloro-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride		1.62 min. (A)	380.2
Intermediate 31-4	 (4S)-ethyl 4-amino-5-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride		0.91 min (B)	364.2

Intermediate 32: 2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazole-5-carboxylic acid

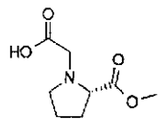


To a solution of sodium tetrazole-5-carboxylic acid ethyl ester (2 g, 12.19 mmol) in DMF (8 mL) is added 4-methoxybenzyl bromide (3.68 g, 18.28 mmol) followed by the addition of triethylamine (5.10 mL). The resulting mixture is stirred at room temperature overnight then ice/water is added. The mixture is extracted with EtOAc and the combined organic phases

were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue is purified by column chromatography to afford 2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole-5-carboxylic acid ethyl ester; HPLC Retention time 1.37 minutes (condition C): MS 263.2 (M+1).

Next, to a solution of 2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole-5-carboxylic acid ethyl ester (1.5 g, 5.72 mmol) in ethanol (10 mL) is added 1N NaOH (10 mL, 10 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the mixture acidified with 1N HCl. The mixture is extracted with EtOAc and the organic phase is washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound; HPLC Retention time 0.73 minutes (condition C): MS 233.2 (M -1).

Intermediate 33: (S)-1-Carboxymethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester



To a solution of chloroacetic benzyl ester(1.8 g, 9.75 mmol) in DCM (50mL) is added (S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (1.51 g, 11.70 mmol), diisopropylethylamine (4.09 mL, 23.40 mmol) and tetrabutylammonium iodide (3.60 g, 9.75 mmol) and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. The solvent is removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography using a gradient of 2-45% EtOAc/heptane to give (S)-1-benzyloxycarbonylmethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester; 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) • ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

Next, to the solution of (S)-1-benzyloxycarbonylmethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (2.50 g, 9.01 mmol) in methanol (30 mL)/ethyl acetate (30 mL) is added Pd/C (300 mg) and the mixture is stirred under an atmosphere of hydrogen (H_2 balloon) for 18 hours. The catalyst is filtered through a Celite pad and the filtrate is evaporated under reduced pressure to give the title compound; HPLC Retention time 0.94 minutes (condition C): MS 188.4 (M+1).

Intermediate 34: ethyl 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate



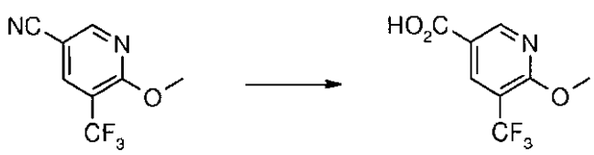
To a solution of ethyl 2-(hydroxyamino)-2-iminoacetate (2 g, 15.14 mmol) in dioxane (15.00 mL) is added CDI (2.7 g, 16.65 mmol) and DBU (2.5 ml, 16.65 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour at 80°C, the reaction is quenched with 1N HCl, and the crude is diluted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to give ethyl 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate (2.4 g). HPLC retention time = 0.72 minutes (condition B); MS 159.1 (M+1).

Intermediate 35: 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid



To a solution of crude ethyl 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate (2.4 g, 15.14 mmol) in MeOH (2 mL) is added aqueous 1M NaOH (4mL, 4 mmol) at room temperature. After stirring for 5 hours at room temperature the reaction was quenched with 1N HCl (5 mL, 5 mmol), the crude is concentrated under reduced pressure to remove MeOH. The crude is diluted with EtOAc, the organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to give 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid (1.9 g).

Intermediate 36: 6-methoxy-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid



To a solution of 6-methoxy-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile (2g, 9.89 mmol) in EtOH (12 mL) at room temperature is added 5 M NaOH (11.9 mL, 59.4 mmol). The crude is refluxed for 1.5 hrs. The crude is concentrated to remove EtOH. The crude is diluted in ether and

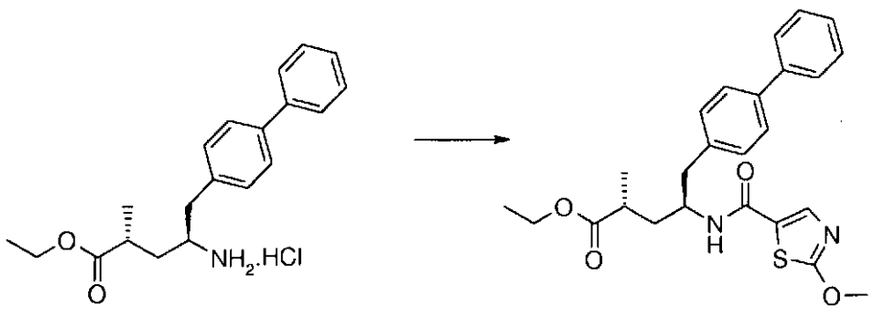
water. The aq. layer is extracted with ether. The aq. layer is acidified with 1 N HCl at which time white precipitate forms. This crude is redissolved in ether. The ether layer is washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give 6-methoxy-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid (1.7 g).

Intermediate 37: Synthesis of 6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid



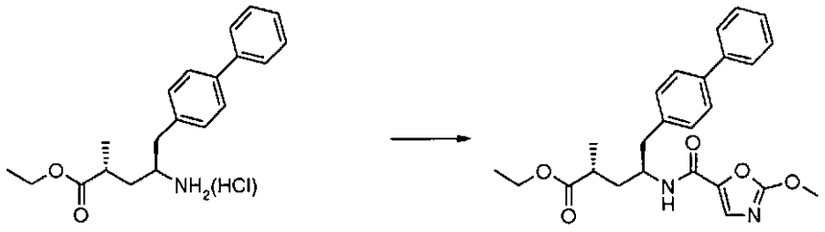
To a solution of TMSCl (0.75 mL, 5.88 mmol) in dry MeCN is added potassium iodide (0.98 g, 5.88 mmol). The crude is stirred at room temperature for 10 mins. To this crude is added a solution of 6-methoxy-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid (1.3 g, 5.88 mmol) in MeCN (2 mL). The crude is stirred at 80 deg C for 4 hrs and room temperature for overnight. The crude is concentrated and diluted in ether and 1 N HCl. The organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude is purified via RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1%TFA)/CH_3CN) to give 6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinic acid (377 mg). HPLC retention time = 0.85 minutes (condition B); MS 208.0 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2 H).

Intermediate 38: (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-methoxythiazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate



To a solution of 2-methoxythiazole-5-carboxylic acid (101 mg, 0.64 mmol) in DMF (6 mL) is added HOAt (107 mg, 0.58 mmol), EDCI (133 mg, 0.69 mmol), and TEA (0.48 mL, 3.47 mmol). The crude is stirred at room temperature for 15 mins. To this crude is added (2R,4S)-ethyl 4-amino-5-(biphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride salt. The crude is stirred at room temperature for overnight. The crude is quenched with 1 N HCl and water, diluted in EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is purified via flash column chromatography using 30% EtOAc/heptane to 70% EtOAc/heptane to give (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-methoxythiazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate (170 mg). HPLC retention time 1.94 minutes (condition A); MS 453.3 (M+1); 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.71 (ddd, *J*=14.0, 9.9, 3.9 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 2.56 - 2.73 (m, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09 - 4.18 (m, 2 H), 4.30 - 4.47 (m, 1 H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H).

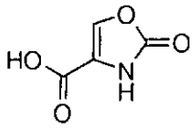
Intermediate 39: (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-methoxyoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate



To a solution of 2-methoxyoxazole-5-carboxylic acid, intermediate 22, (68 mg, 0.47 mmol) in DMF (2 mL) and DCM (2 mL) is added (2R,4S)-ethyl 4-amino-5-(biphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride (150 mg, 0.43 mmol), HATU (246 mg, 0.65 mmol), and triethylamine (180 µL, 1.29 mmol). After stirring the reaction for 2 hours at room temperature, the reaction is quenched with H_2O, and the crude is diluted in EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(0.1% TFA)/CH_3CN), and then lyophilized to give (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-methoxyoxazole-5-carboxamido)-2-methylpentanoate (175 mg). HPLC retention time = 1.71

minutes (condition A); MS 437.5 (M+1); 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.65 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.63 (ddd, *J*=9.4, 7.1, 4.2 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 4.12 - 4.18 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 1 H) 6.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.59 (dd, *J*=8.3, 1.26 Hz, 2 H)

Intermediate 40: 2-oxo-2,3-dihydrooxazole-4-carboxylic acid



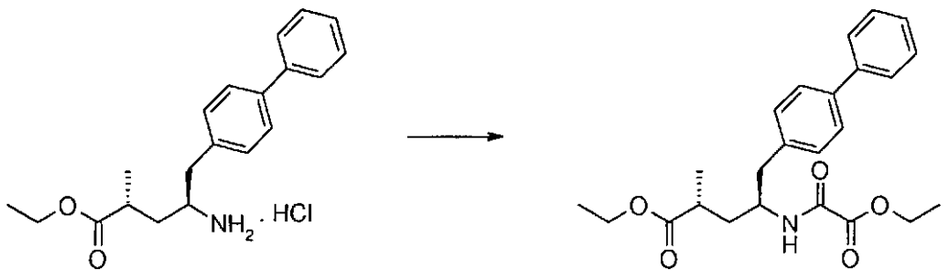
This intermediate is prepared according to: Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1102-1108.

Intermediate 41: 2-methoxyoxazole-5-carboxylic acid



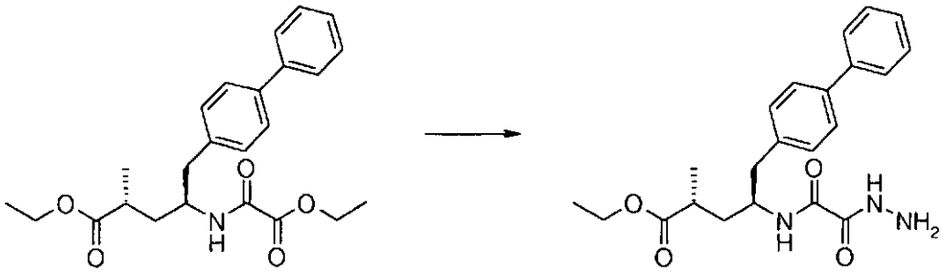
To a solution of ethyl 2-chlorooxazole-5-carboxylate (510 mg, 2.90 mmol) in anhdryous MeCN (10 mL) and anhydrous MeOH (10 mL) is added NaOMe (628 mg, 11.62 mmol). The crude is stirred at reflux for 2 hrs. To this crude is added additional MeOH. The crude is refluxed for another 4 hrs. The crude is cooled and then concentrated and is redissolved in MeOH (10 mL). To this crude is added 1 N NaOH (10 ml, 10 mmol). The crude is stirred at room temperature for 3 hrs. The crude is quenched with concentrated HCl, PH adjusted to 7 via pH paper indicator. The crude is concentrated to remove MeOH. The crude is diluted in water. The aq. layer is acidified with concentrated HCl and diluted in EtOAc. The organic layer is washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give 2-methoxyoxazole-5-carboxylic acid (290 mg). This acid is used without further purification. HPLC retention time = 0.58 minutes (condition B); MS 144.0 (M+1).

Intermediate 42: (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-ethoxy-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate



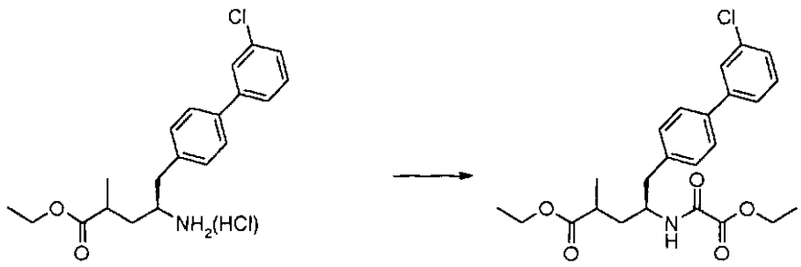
To a solution of (2R,4S)-ethyl 4-amino-5-(biphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride salt (1g, 2.87 mmol) in DMF (10 mL) is added TEA (0.42 mL, 3.02 mmol) followed by ethyl 2-chloro-2-oxoacetate (392 mg, 2.87 mmol). The crude is stirred at rt for 1 hr. To the crude is added an additional 0.2 ml of ethyl 2-chloro-2-oxoacetate followed by triethylamine (1.26 mL, 9.06 mmol). The crude is quenched with water and diluted in EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The crude is purified via flash chromatography using 30% EtOAc/heptane to 50% EtOAc/heptane to give (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-ethoxy-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate (970 mg).

Intermediate 43: (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-hydrazinyl-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate



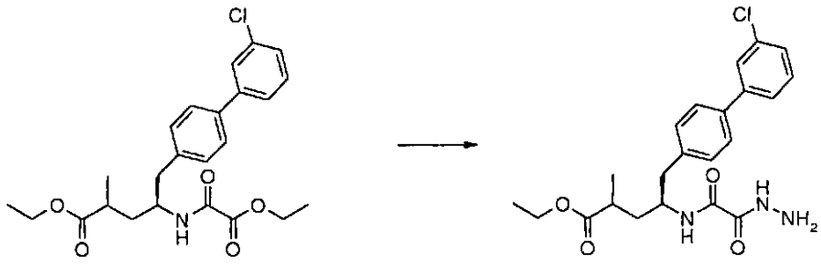
To a stirred solution of (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-ethoxy-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate (970 mg, 2.34 mmol) in anhydrous MeOH (20 mL) cooled to -20 deg C is added a solution of 50% wt hydrazine hydrate (0.15 mL, 2.36 mmol) in MeOH (10 mL) dropwise. The crude is allowed to warm to rt in 2 hrs and is stirred overnight. The crude white precipitate is filtered to give (2R,4S)-ethyl 5-(biphenyl-4-yl)-4-(2-hydrazinyl-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate (870 mg). HPLC retention time = 1.70 minutes (condition A); MS 398.2 (M+1).

Intermediate 44: (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethoxy-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate



To a solution of (4S)-ethyl 4-amino-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methylpentanoate hydrochloride salt (600 mg, 1.74 mmol) in DMF (13.1 mL) is added TEA (0.25 mL, 1.82 mmol) and ethyl 2-chloro-2-oxoacetate (0.19 mL, 1.74 mmol) at room temperature. After stirring this reaction for 1 hour at room temperature, the reaction is quenched with H_2O, and diluted in EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by flash column chromatography (eluent: heptane/EtOAc = 70:30 to 50:50) to give (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethoxy-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate (637 mg). HPLC retention time = 1.66 minutes (condition A); MS 446.5 (M+1).

Intermediate 45: (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-hydrazinyl-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate



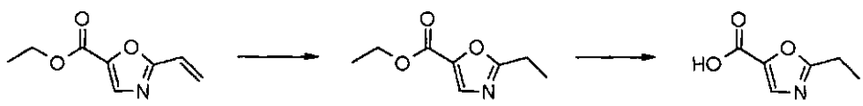
To a solution of (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-ethoxy-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate (637 mg, 1.43 mmol) in MeOH (40 mL) is added a solution of 50% wt hydrazine (0.09 mL, 1.43 mmol) in MeOH (10 mL) at -20°C. After stirring for 18 hour at room temperature, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure to give (4S)-ethyl 5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-4-(2-hydrazinyl-2-oxoacetamido)-2-methylpentanoate (542 mg). HPLC retention time = 1.54 minutes (condition A); MS 432.3 (M+1).

Intermediate 46: ethyl 2-vinyloxazole-5-carboxylate



To a solution of tributyl(vinyl)stannane (1.1 mL, 3.83 mmol) and ethyl 2-chlorooxazole-5-carboxylate (546 mg, 3.11 mmol) in dioxane (37 mL) is added $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (222 mg, 0.32 mmol) at room temperature. After stirring at 100 °C under nitrogen for 4 hours, the solution is cooled to ambient temperature and then quenched with H_2O. The crude is diluted with EtOAc, the organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained residue is purified by flash column chromatography (eluent: heptane/EtOAc = 90:10 to 80:20) to give ethyl 2-vinyloxazole-5-carboxylate (470 mg). HPLC retention time = 0.39 minutes (condition B); MS (m+1) = 168.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 5.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=17.7 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=17.6, 11.2 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

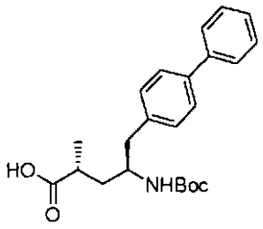
Intermediate 47: 2-ethyloxazole-5-carboxylic acid



To a solution of ethyl 2-vinyloxazole-5-carboxylate (470 mg, 2.81 mmol) in MeOH (7 mL) is added 10% wt. Pd/C (100 mg, 0.094 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature under a balloon of hydrogen for 1 hour, the crude is filtered to remove Pd/C. The filtrate is collected and concentrated to give ethyl 2-ethyloxazole-5-carboxylate (470 mg). HPLC retention time = 1.09 minutes (condition A); MS (m+1) = 170.3; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 2.87 (q, *J*=7.7 Hz, 2 H) 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H)

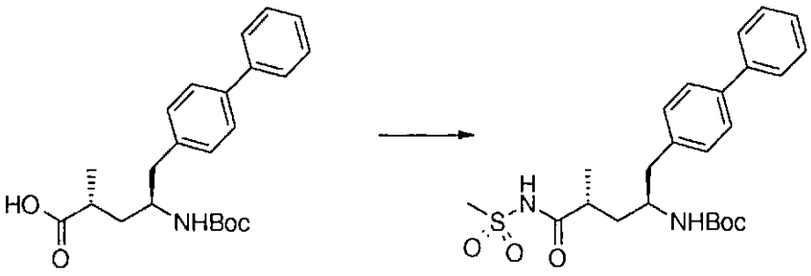
Next, to a solution of 2-ethyloxazole-5-carboxylate (470 mg, 2.81 mmol) in MeOH (10 mL) is added 1N NaOH (6 mL, 6 mmol). After stirring at room temperature for 18 hours, the crude is concentrated under reduced pressure to remove MeOH and is diluted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to give 2-ethyloxazole-5-carboxylic acid (244 mg). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.36 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 2.89 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 5.15 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H)

Intermediate 48: ((2R,4S)-5-(biphenyl-4-yl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpentanoic acid



Using the same procedure described in WO2008083967.

Intermediate 49: ((1S, 3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester



To a solution of (2R, 4S)-5-biphenyl-4-yl-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-pentanoic acid (500 mg, 1.304 mmol) in DMF (10 ml) at room temperature is added methyl sulfonamide (223 mg, 2.347 mmol), EDC.HCl (450 mg, 2.347 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (284 mg, 2.086 mmol) and DIPEA (0.501 ml, 2.87 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature over night. The reaction is quenched by brine and is extracted with EtOAc. The combined organic layer is washed with brine and is dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Reverse phase HPLC [15 to 60% ACN-H2O (0.1% NH4OH) over 10 min by X-bridge phenyl column] provides ((1S, 3R)-1-Biphenyl-4-ylmethyl-4-methanesulfonylamino-3-methyl-4-oxo-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester (333mg, 55%). HPLC retention time = 1.03 minutes (condition D), MS (m-1) = 495.5, MS (m-55) = 405.3, MS (m-99) = 361.3.

It can be seen that the compounds of the invention are useful as inhibitors of Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) activity and therefore useful in the treatment of diseases and

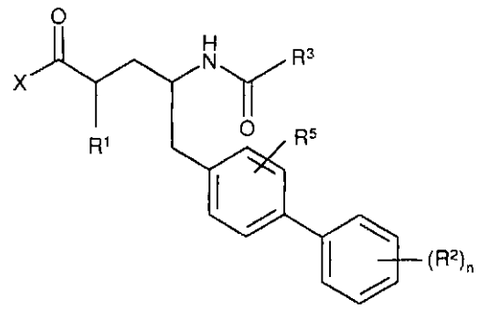
conditions associated with Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) activity such as the diseases disclosed herein.

It will be understood that the invention has been described by way of example only and modifications may be made whilst remaining within the scope and spirit of the invention.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula (I'):



Formula I'

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$\mathbf{R^1}$ is C_{1-7}alkyl;

for each occurrence, $\mathbf{R^2}$ is independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl; wherein R^b and R^c for each occurrence, are independently H or C_{1-7}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is $A^1C(O)X^1$ or A^2-R^4;

$\mathbf{R^4}$ is C_{6-10}aryl or a heteroaryl, which can be monocyclic or bicyclic and which can be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, hydroxy-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, nitro, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, C_{2-7}alkenyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl, -C(O)C_{1-7}alkyl , -NHS(O)$_2$-C_{1-7}alkyl, -SO_2C_{1-7}alkyl and benzyl;

$\mathbf{R^5}$ is H, halo, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl or halo-C_{1-7}akyl; and

X and $\mathbf{X^1}$ are independently OH, -O-C_{1-7}alkyl, $-NR^bR^c$, -NHS(O)$_2$-C_{1-7}alkyl, -NHS(O)$_2$-benzyl or -O-C_{6-10}aryl; wherein alkyl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH- C_{1-6}alkyl, and -C(O)N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

$\mathbf{A^1}$ is a bond or a linear C_{1-4}alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7} alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl; or

$\mathbf{A^1}$ is a linear or branched C_{2-6}alkenylene; or

$\mathbf{A^1}$ is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; and A^1 is optionally substituted with one or more

substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurrence, is independently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$; or

A^1 is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$; or

A^1 is -C_{1-4}alkylene-C_{6-10}-aryl-, -C_{1-4}alkylene-heteroaryl- or -C_{1-4}alkylene-heterocyclyl-, wherein **A^1** may be in either direction; and

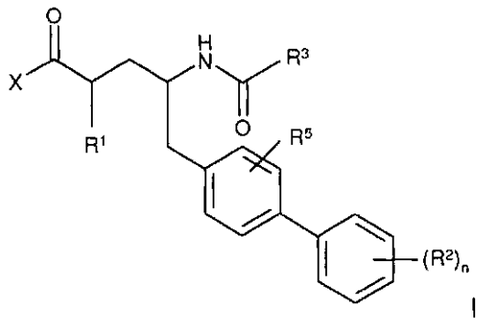
A^2 is a bond or a linear or branched C_{1-7}alkylene which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, O-Acetate and C_{3-7}cycloalkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

wherein each heteroaryl is a monocyclic or bicyclic aromatic ring comprising 5-10 ring atoms selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and

each heterocyclyl is a monocyclic saturated or partially saturated but non-aromatic moiety comprising 4-7 ring atoms selected from carbon atoms and 1-5 heteroatoms, wherein each heteroatom of a heteroaryl or a heterocyclyl is independently selected from O, N and S.

2. A compound of formula (I) according to claim 1:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is C_{1-7}alkyl;

for each occurrence, **R^2** is independently C_{1-7}alkyl, NO_2, CN, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl; wherein R^b and R^c for each occurrence are independently H or C_{1-7}alkyl;

R^3 is $A^1C(O)X^1$ or A^2-R^4;

R^4 is C_{6-10}aryl or a heteroaryl, which can be monocyclic or bicyclic and which can be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, hydroxy-C_{1-7}alkyl, nitro C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl, -NHS(O)$_2$-C_{1-7}alkyl, -SO_2 C_{1-7}alkyl and benzyl;

R^5 is H, halo, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl or halo-C_{1-7}akyl; and

X and X^1 are independently OH, -O-C_{1-7}alkyl or NR^bR^c, -O- C_{6-10}aryl; wherein alkyl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $C(O)NH_2$, C(O)NH- C_{1-6}alkyl, and C(O)N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

A^1 is a bond or a linear C_{1-4}alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7} alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl; or

A^1 is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; wherein A^1 is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurrence is independently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$; or

A^1 is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$; or

A^1 is -C_{1-4}alkylene-C_{6-10}-aryl-, -C_{1-4}alkylene-heteroaryl- or -C_{1-4}alkylene-heterocyclyl-, wherein A^1 may be in either direction; and

A^2 is a bond or a linear or branched C_{1-7}alkylene; optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, O-Acetate and C_{3-7}cycloalkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

wherein each heteroaryl is a monocyclic or bicyclic aromatic ring comprising 5-10 ring atoms selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and

each heterocyclyl is a monocyclic saturated or partially saturated but non-aromatic moiety comprising 4-7 ring atoms selected from carbon atoms and 1-5 heteroatoms, wherein each heteroatom of a heteroaryl or a heterocyclyl is independently selected from O, N and S.

3. The compound of claim 1 or 2 wherein:

R^1 is C_{1-7}alkyl;

for each occurrence, R^2 is independently C_{1-7}alkyl, halo, C_{3-7}cycloalkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo-C_{1-7}alkyl, NR^bR^c, C_{6-10}aryl, heteroaryl or heterocyclyl; wherein R^b and R^c, for each occurrence, are independently H or C_{1-7}alkyl;

R^3 is $A^1C(O)X^1$ or A^2-R^4;

R^4 is aryl or a heteroaryl, which can be monocyclic or bicyclic and which can be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, C_{6-10}aryl, heteroaryl, -$NHS(O)_2$-C_{1-7}alkyl, -SO_2 C_{1-7}alkyl and benzyl;

R^5 is H; and

X and X^1 are independently OH, -O-C_{1-7}alkyl or NR^bR^c;

A^1 is a linear C_{1-4} alkylene substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, O-acetate, C_{1-7} alkyl and C_{3-7}cycloalkyl; in which two geminal alkyl can optionally combine to form a C_{3-7}cycloalkyl; or

A^1 is a linear C_{1-4} alkylene wherein one or more carbon atom(s) is/are replaced with an heteroatom selected from O, NR^a; wherein A^1 is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo and C_{1-7}alkyl; in which R^a for each occurrence, is independently H, C_{1-7}alkyl or $CH_2C(O)OH$; or

A^1 is a C_{3-7}cycloalkyl, a heterocyclyl, a phenyl or a heteroaryl in which phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, and $OCH_2C(O)NH_2$; and

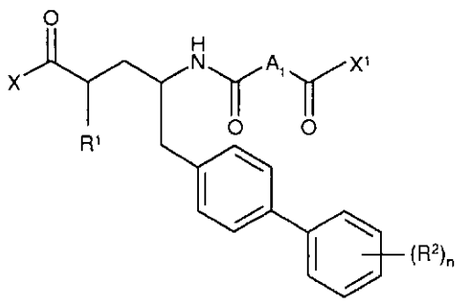
A^2 is a bond or a linear or branched C_{1-7}alkylene; optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, C_{1-7}alkoxy, hydroxy, O-Acetate and C_{3-7}cycloalkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

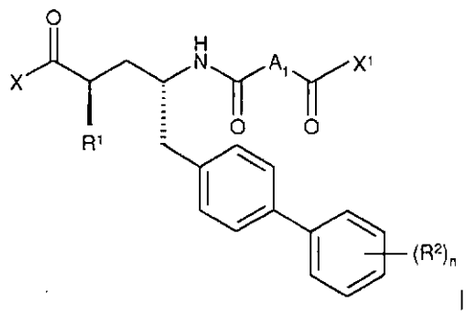
wherein each heteroaryl is a monocyclic or bicyclic aromatic ring comprising 5-10 ring atoms selected from carbon atoms and 1 to 5 heteroatoms, and

each heterocyclyl is a monocyclic saturated or partially saturated but non-aromatic moiety comprising 4-7 ring atoms selected from carbon atoms and 1-5 heteroatoms, wherein each heteroatom of a heteroaryl or heterocyclyl is independently selected from O, N and S; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 1, 2 or 3, having Formulae II or IIA:



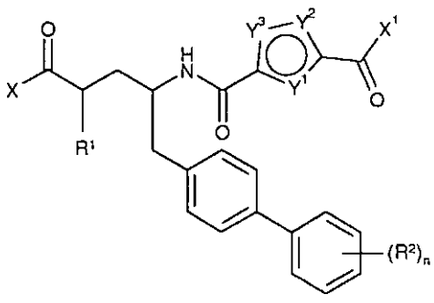
II



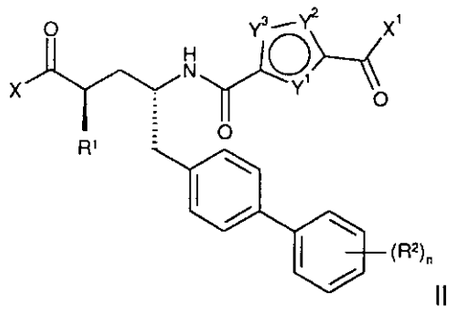
IIA

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to any of claims 1 to 4 having Formulae III or IIIA:



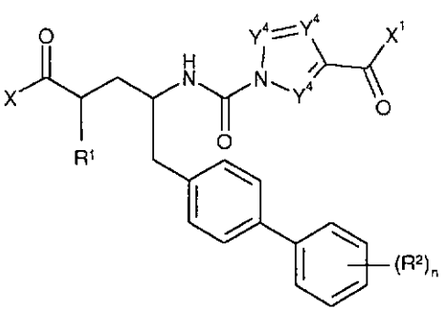
III



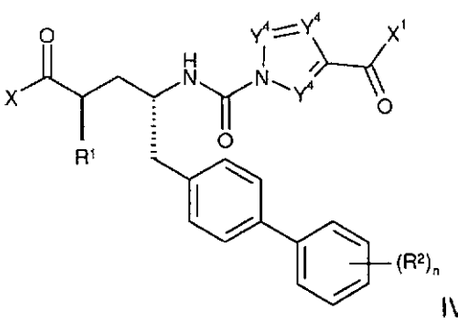
IIIA

wherein Y^1, Y^2 and Y^3 are independently N, NH, S, O or CH; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to any of claims 1 to 4 having Formulae IV or IVA:



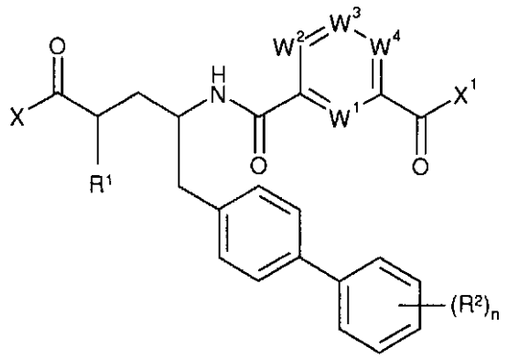
IV



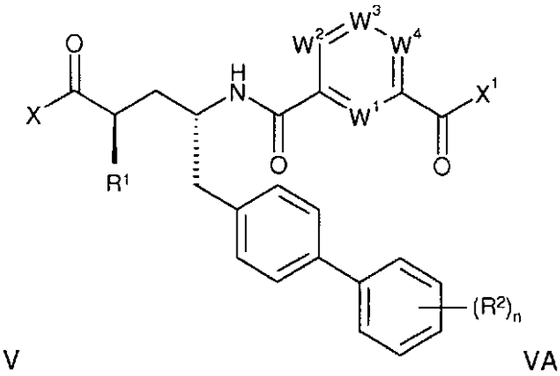
IVA

wherein each Y^4 is independently N, S, O or CH; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to any of claims 1 to 4 having Formulae V or VA:



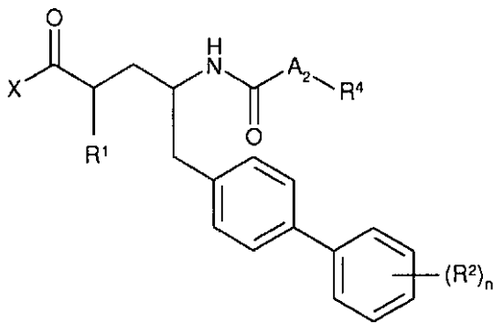
V



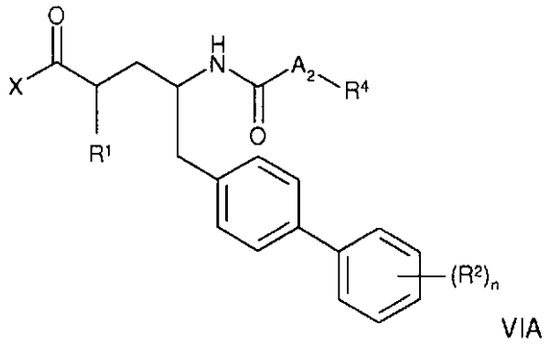
VA

wherein W^1, W^2, W^3 and W^4 are independently N, or CR^e, in which each R^e is independently selected from H, C_{1-7}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy, C_{1-7}alkoxy, halo, NR^bR^c, OCH_2CO_2H and $OCH_2C(O)NH_2$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to claim 1, 2 or 3 having Formulae VI or VIA:



VI



VIA

wherein A^2 is $(CH_2)_p$ and p is 0, 1, 2 or 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound according to claim 8 wherein A^2 is a bond, R^4 is a 5-membered ring heteroaryl selected from the group consisting of oxazole, pyrrole, pyrazole, isooxazole, triazole, tetrazole, oxadiazole, oxadiazolone, thiazole, isothiazole, thiophene, imidazole and thiadiazole, wherein the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, C_{1-7}alkyl, C_{1-7}alkoxy, halo, halo-C_{1-7}alkyl and benzyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound of any of claims 1 to 9 wherein R^1 is methyl, R^2 is independently halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy and C_{1-7}alkoxy , n is 0, 1 or 2 and X and X^1 are independently OH or -O- C_{1-7}alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound of any of claims 1 to 10 wherein n is 1 or 2; R^2 is meta-chloro and the other optional R^2 group is halo, C_{1-7}alkyl, halo-C_{1-7}alkyl, hydroxy and C_{1-7}alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

13. A combination comprising: a compound according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more therapeutically active agents selected from HMG-Co-A reductase inhibitor, an anigiotensin receptor blocker, angiotensin converting enzyme Inhibitor, a calcium channel blocker, an endothelin antagonist, a renin inhibitor, a diuretic, an ApoA-I mimic, an anti-diabetic agent, an obesity-reducing agent, an aldosterone receptor blocker, an endothelin receptor blocker, an aldosterone synthase inhibitors, a CETP inhibitor and a phosphodiesterase of type 5 (PDE5) inhibitor.

14. A method of inhibiting neutral endopeptidase EC. 3.4. 24.11. activity in a subject in need thereof, comprising: administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A method of treating a disorder or a disease associated with neutral endopeptidase EC. 3.4. 24.11. activity in a subject in need thereof, comprising: administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The method according to claim 15, wherein the disorder or the disease is selected from hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure, diabetic nephropathy, non-

diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertention, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis,atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), Pulmonary Arterial hypertension, renal failure, cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism hypercalciuria, ascites, glaucoma, menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, reproductive disorders, asthma, obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders, depression and psychotic condition, dementia, geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders, wound healing, septic shock, gastric acid secretion dysfunction, hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic complications, atherosclerosis, male and female sexual dysfunction.

17. The compound according to any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

18. Use of the compound according to any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of a disorder or disease associated with neutral endopeptidase EC. 3.4. 24.11. activity in a subject in need of such treatment.

19. The use of claim 18, wherein the disorder or disease is selected from from hypertension, pulmonary hypertension, isolated systolic hypertension, resistant hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure, diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertention, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis,atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), Pulmonary Arterial hypertension, renal failure, cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism hypercalciuria, ascites, glaucoma,

menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, reproductive disorders, asthma, obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders, depression and psychotic condition, dementia, geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders, wound healing, septic shock, gastric acid secretion dysfunction, hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic complications, atherosclerosis, male and female sexual dysfunction.

11/19/16

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación Internacional**
2 de Diciembre de 2010 (02.12.2010)

(10) **Número de Publicación Internacional**
PCT WO 2010/136474 A3

(51) **Clasificación Internacional de Patente:**
C07C 233/45 (2006.01) *C07C 233/57* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *C07C 233/64* (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

(21) **Número de Solicitud Internacional:**
PCT/EP2010/057213

(22) **Fecha de Presentación Internacional:**
26 de Mayo de 2010 (26.05.2010)

(25) **Idioma de Presentación:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Información de Prioridad**

61/181.753	28 de Mayo de 2009 (28.05.2009)	US
61/263,141	20 de Noviembre de 2009 (20.11.2009)	US
61/324.938	16 de Abril de 2010 (16.04.2010)	US

(71) **Solicitante** *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) **Inventores; e**

(75) **Inventores/Solicitantes** *(para US solamente)*: **COPPOLA, Gary Mark** [US/US]; 18 Aldersgate Circle, Budd Lake, Nueva Jersey 07828 (US). **IWAKI, Yuki** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KARKI, Rajeshri Ganesh** [IN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KAWANAMI, Toshio** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KSANDER, Gary Michael** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **MOGI, Muneto** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **SUN, Robert**: [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) **Agente : VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) **Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

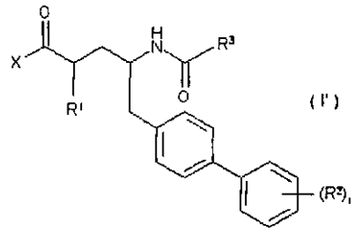
(84) **Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
-- *antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))*

(88) **Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:** 20 de Enero de 2011

(54) Título : DERIVADOS AMINOBUTÍRICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA



(I)

(57) **Resumen:**

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, X y n se definen en la presente. La invención también se refiere a un método para la elaboración de los compuestos de la invención, y a sus usos terapéuticos. La presente invención proporciona además una combinación de agentes farmacológicamente activos y una composición farmacéutica.

DERIVADOS AMINOBUTÍRICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN:

Los péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos, también denominados como factores natriuréticos auriculares (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vaso-relajantes en los mamíferos. Los factores natriuréticos auriculares (ANF) naturales se inactivan metabólicamente, en particular mediante una enzima degradante que se ha reconocido que corresponde a la enzima de endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11, también responsable, por ejemplo, de la inactivación metabólica de las encefalinas.

La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; aurículopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que disocia una variedad de sustratos peptídicos sobre el lado de amino de los residuos hidrofóbicos [véase *Pharmacol Rev*, Volumen 45, página 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético auricular (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético del cerebro (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1 y sustancia P. El péptido natriurético auricular (ANP) es un potente agente vaso-relajante y natriurético [véase *J Hypertens*, Volumen 19, página 1923 (2001)]. La infusión del péptido natriurético auricular (ANP) en los sujetos normales daba como resultado una notoria mejora reproducible de la natriuresis y diuresis, incluyendo

aumentos en la excreción fraccionaria de sodio, en la velocidad del flujo urinario, y en el índice de filtración glomerular [véase *J Clin Pharmacol*, Volumen 27, página 927 (1987)]. Sin embargo, el péptido natriurético auricular (ANP) tiene una corta vida media en la circulación, y se ha demostrado que la endopeptidasa neutra (NEP) en las membranas de la corteza renal es la principal enzima responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, Volumen 9, página 173 (1988)]. Por consiguiente, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) deben aumentar los niveles en plasma del péptido natriurético auricular (ANP) y, por consiguiente, se espera que induzcan los efectos natriuréticos y diuréticos.

Esta enzima está involucrada en la descomposición de varios oligopéptidos bioactivos, disociando los enlaces peptídicos sobre el lado de amino de los residuos de aminoácidos hidrofóbicos. Los péptidos metabolizados incluyen los péptidos natriuréticos auriculares (ANP), bombesina, bradiquinina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P, y péptido intestinal vasoactivo. Algunos de estos péptidos tienen potentes funciones vasodilatadoras y de neurohormonas, actividad diurética y natriurética, o median los efectos del comportamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN:

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de la

endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima degradante del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, mediante la inhibición de la degradación de los mismos hasta metabolitos menos activos.

Los compuestos de esta invención, por consiguiente, son particularmente útiles para el tratamiento de las condiciones y los trastornos que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

Por consiguiente, los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos. Por consiguiente, en particular los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca

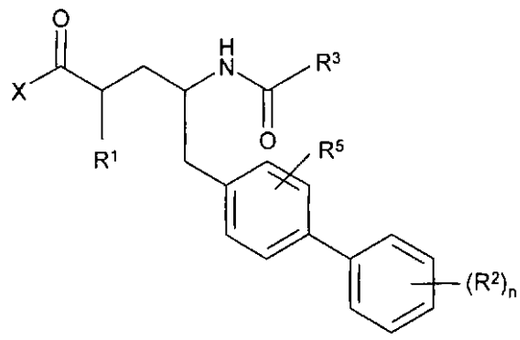
diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), hipertensión arterial pulmonar, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menières, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas. En adición, debido a su capacidad para potenciar los efectos del factor natriurético auricular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de glaucoma. Como un resultado adicional de su capacidad para inhibir la endopeptidasa neutra E.C.3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de trastornos menstruales, parto a pre-término, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de implante). También, los compuestos de la invención deben tratar asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas, y llagas por decúbito), choque séptico, modulación de secreción de ácido gástrico, tratamiento de hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2,

(1d

síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y ateroesclerosis, disfunción sexual masculina y femenina. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

La invención pertenece a compuestos, a métodos para utilizarlos, y al uso de los mismos como se describe en la presente. Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos .

La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7

átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo; en donde R^b y R^c por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es $A^1C(O)X^1$ o A^2-R^4;

R^4 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o biciclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, nitro, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, -C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-SO_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y bencilo;

R^5 es H, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NR^bR^c$, $-NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NHS(O)_2$-bencilo u -O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo

que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$;

A^1 es un enlace o un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

A^1 es un alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado; o

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; y A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos

de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$; o

A^1 es -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-, -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heteroaril- o -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heterociclil-, en donde A^1 puede estar en cualquier dirección; y

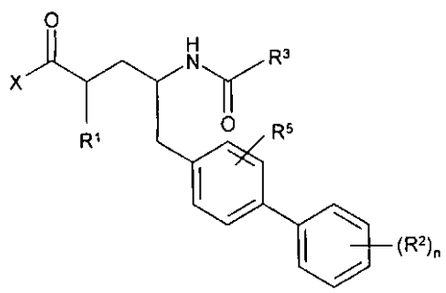
A^2 es un enlace o un alquileno lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo; en donde R^b y R^c por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es $A^1C(O)X^1$ o A^2-R^4;

R^4 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, nitro, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, -$NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -SO_2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o bencilo;

R^5 es H, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de

carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o NR^bR^c, -O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$;

A^1 es un enlace, o un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; y A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un

heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$; o

A^1 es -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-, -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heteroaril- o -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heterociclil-, en donde A^1 puede estar en cualquier dirección; y

A^2 es un enlace o un alquileno lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o biciclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un

heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

En otra modalidad, la invención pertenece a un método para el tratamiento de trastornos o enfermedades que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP), en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende: administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se trate el trastorno o la enfermedad que responda a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP) en el sujeto.

En todavía otra modalidad, la invención pertenece a un método para el tratamiento de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial,

estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), hipertensión arterial pulmonar, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menières, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto a pre-término, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de implante), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas, y llagas por decúbito), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y ateroesclerosis, disfunción sexual masculina y femenina; el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se trate al sujeto.

En todavía otra modalidad, la invención pertenece a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos

farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra modalidad, la invención pertenece a combinaciones que incluyen un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos.

En otra modalidad, la invención pertenece a un método para inhibir la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto que lo necesite, el cual comprende: administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se inhiba la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN:

Compuestos de la Invención

Las referencias posteriormente en la presente a los compuestos de la fórmula I o I' se aplican igualmente a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IB a VIC.

Las referencias posteriormente en la presente a las modalidades de la invención se aplican igualmente a los compuestos de la fórmula I o I' y a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IB a VIC, siempre que estén presentes las modalidades.

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en

cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I o I', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo; en donde R^b y R^c por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es $A^1C(O)X^1$ o A^2-R^4;

R^4 es arilo o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, -$NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -SO_2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y bencilo;

R^5 es H; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o NR^bR^c;

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; en donde A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$; y

A^2 **es un** enlace o un alquileno lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o

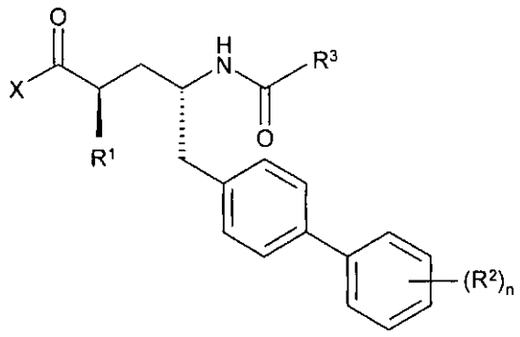
más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

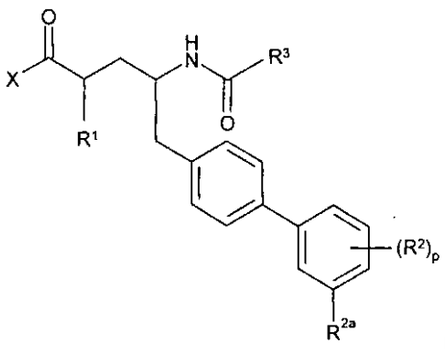
Ciertos compuestos de la fórmula I o I' incluyen los compuestos de la fórmula IA:



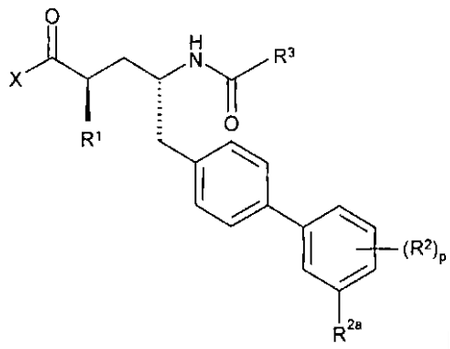
Fórmula IA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, R^1, R^2, R^3 y n tienen las definiciones de la fórmula I anterior.

Ciertos compuestos de las fórmulas I o I', en donde n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R^2 es halógeno y está unido a la posición meta y los otros grupos R^2 opcionales son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo. Esta modalidad es ilustrada por los compuestos de las fórmulas IB y IC:



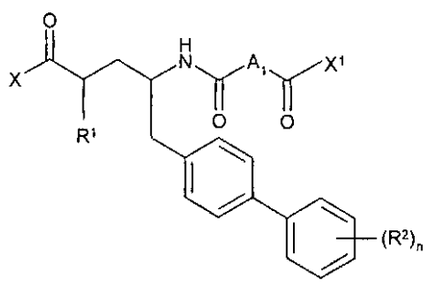
IB



IC

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, R^1, R^2, R^3 tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores; p es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^{2a} es halógeno.

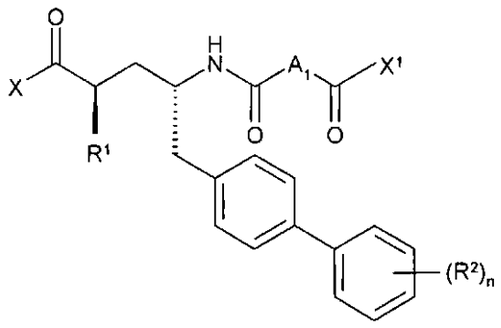
Ciertos compuestos de la fórmula I o I' incluyen los compuestos de la fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X^1, A^1, R^1, R2 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores.

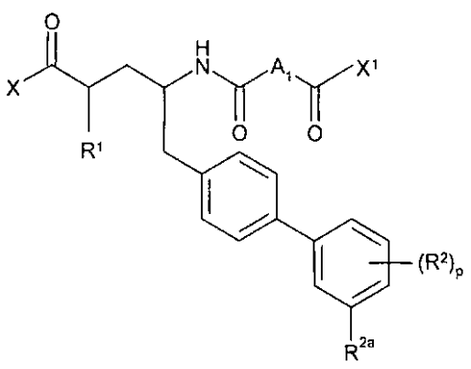
Ciertos compuestos de las fórmulas I, I' o II incluyen los compuestos de la fórmula IIA:



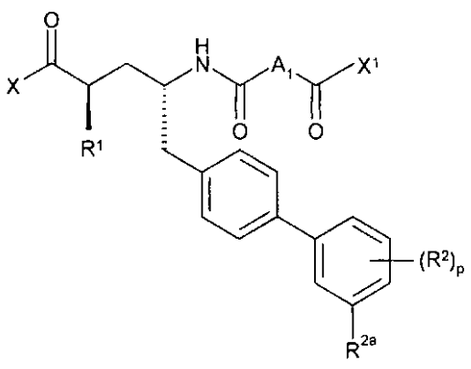
Fórmula IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X^1, A^1, R^1, R2 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores.

Ciertos compuestos de las fórmulas I o I' incluyen los compuestos de la fórmula IIB y IIC:



Fórmula IIB



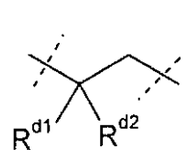
Fórmula IIC

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en

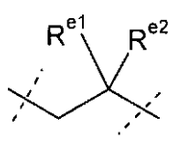
donde X, X^1, A^1, R^1, R^2 tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores; p es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^{2a} es halógeno.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o de cualesquiera clases y sub-clases descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

Una modalidad adicional incluye compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o de cualesquiera clases y sub-clases descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 tiene las siguientes fórmulas:



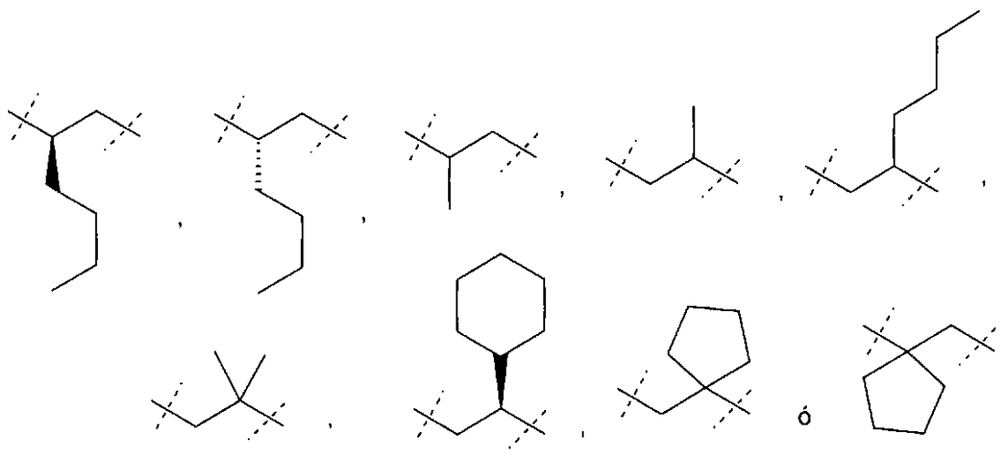
ó



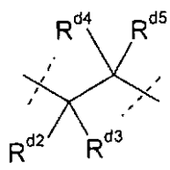
en donde R^{d1} y R^{d2} son independientemente H, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y cuando menos uno de R^{d1} y R^{d2} es diferente de H; y

de una manera alternativa R^{d1} y R^{d2} pueden formar, junto con los átomos con los que están unidos, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

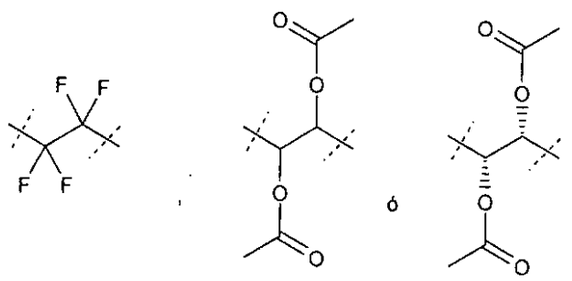
R^{e1} y R^{e2} son independientemente H, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y cuando menos uno de R^{e1} y R^{e2} es diferente de H; y de una manera alternativa R^{e1} y R^{e2} pueden formar, junto con los átomos con los que están unidos, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En un aspecto de esta modalidad, A^1 es uno de los siguientes:



Todavía otra modalidad adicional incluye los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o de cualesquiera clases y sub-clases descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 tiene la siguiente fórmula:

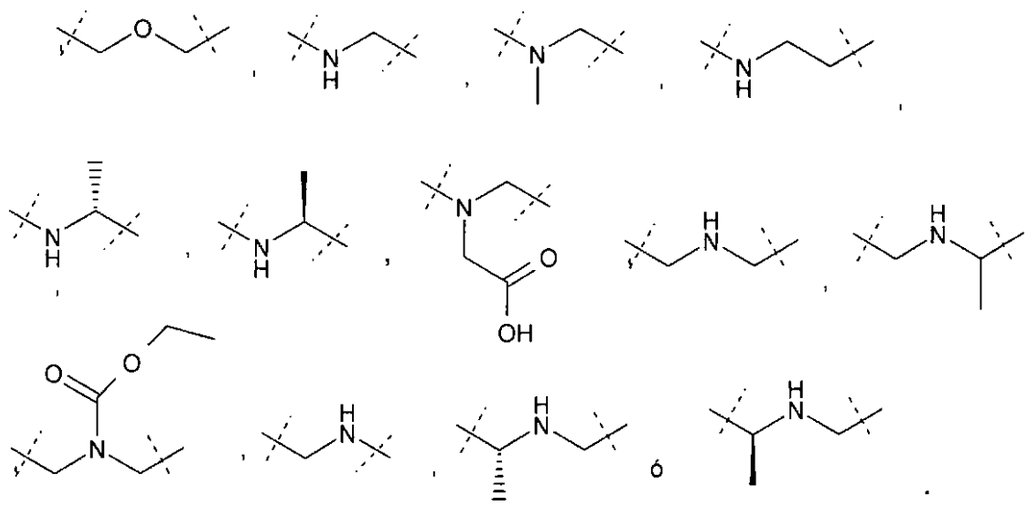


en donde R^{d3}, R^{d4}, R^{d5} y R^{d6} son independientemente H, halógeno, O-acetato o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y cuando menos uno de R^{d3}, R^{d4}, R^{d5} y R^{d6} es diferente de H. En un aspecto adicional de esta modalidad, A^1 es uno de los siguientes:



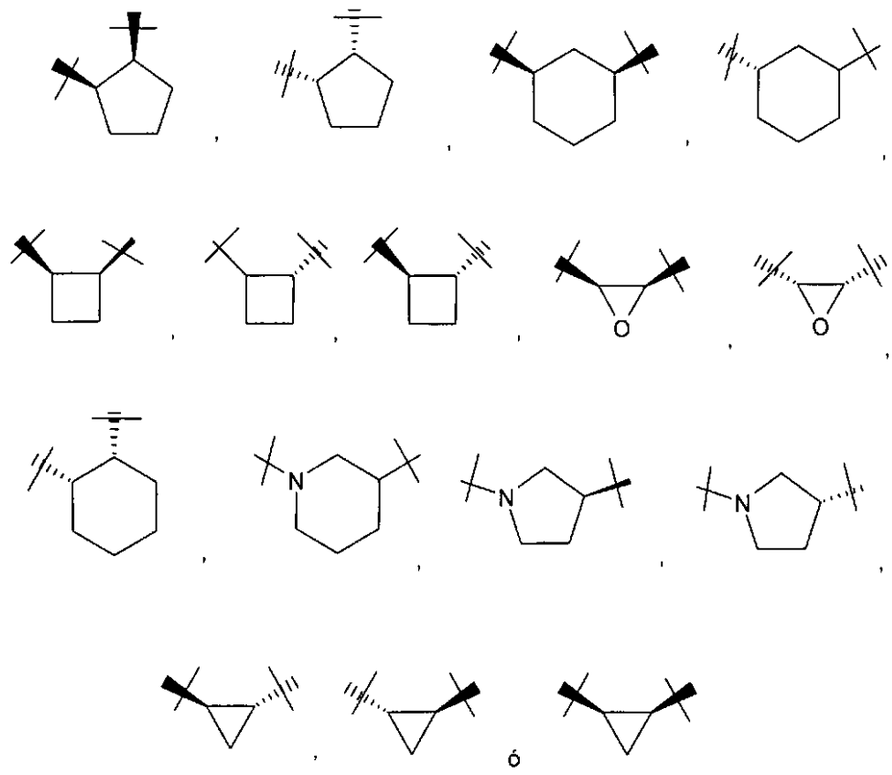
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o de cualesquiera clases y sub-clases descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; y A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$. Una modalidad adicional incluye los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC en donde A^1 es uno de los siguientes:

128

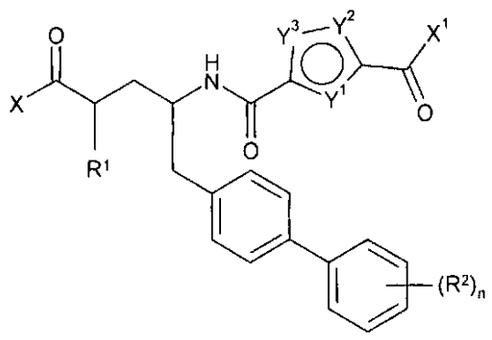


En todavía otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o de cualesquiera clases y sub-clases descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$. En un aspecto de esta modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de

carbono opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido. Una modalidad adicional incluye los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es uno de los siguientes:

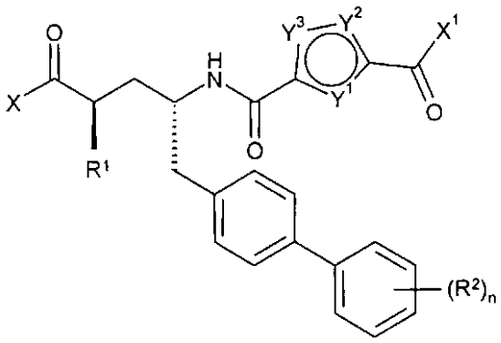


Ciertos compuestos de la modalidad anterior incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros. Esta modalidad es ilustrada por los compuestos de la fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, X^1, R^1, R^2 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores, e Y^1, Y^2 e Y^3 son independientemente N, NH, S, O o CH, y forman, junto con los átomos del anillo con los que están unidos, un anillo de heteroarilo de 5 miembros. En un aspecto de esta modalidad, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula IIIA:

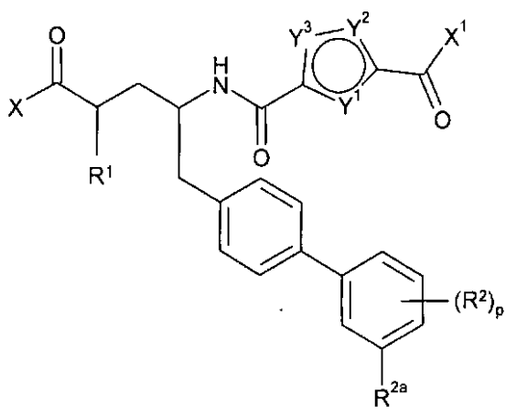


Fórmula IIIA

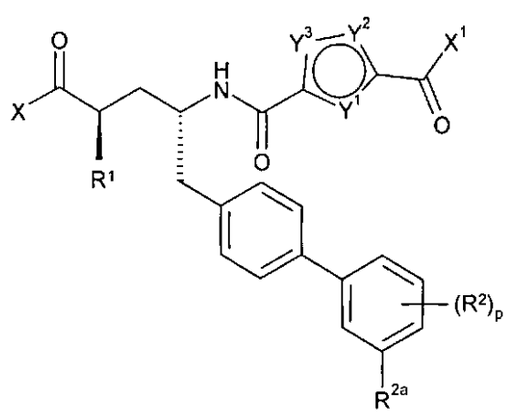
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, X^1, R^1, R^2 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores, e Y^1, Y^2 e Y^3 son independientemente N, NH, S, O o CH, y forman, junto con los átomos del anillo con los que están unidos,

un anillo de heteroarilo de 5 miembros.

En otro aspecto de esta modalidad, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula IIIB o IIIC:



Fórmula IIIB



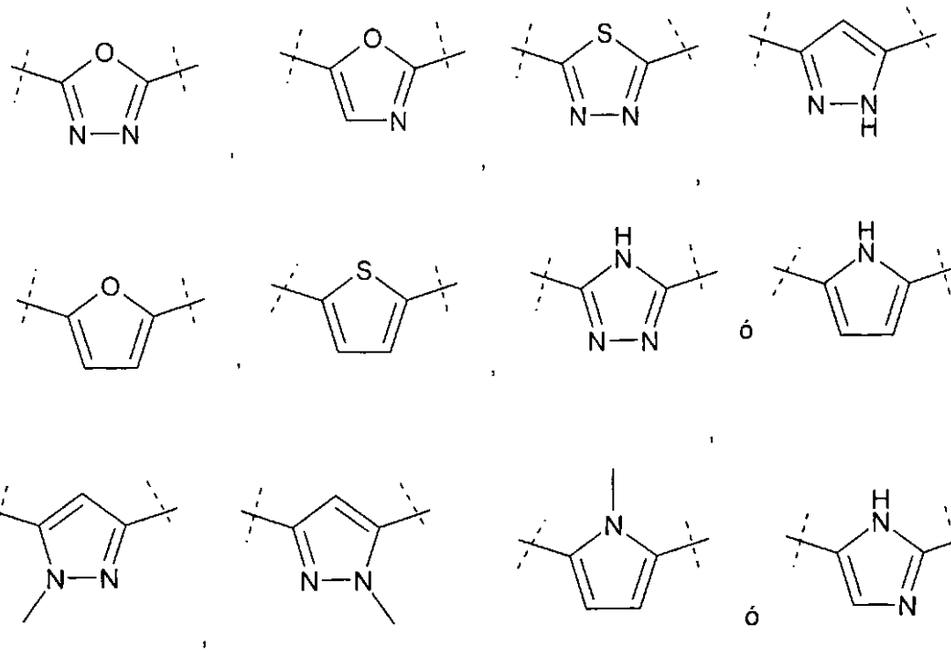
Fórmula IIIC

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, X^1, R^1, R^2 tienen las definiciones de la fórmula I anterior, e Y^1, Y^2 e Y^3 son independientemente N, NH, S, O o CH, y forman, junto con los átomos del anillo con los que están unidos, un anillo de heteroarilo de 5 miembros, p es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^{2a} es halógeno.

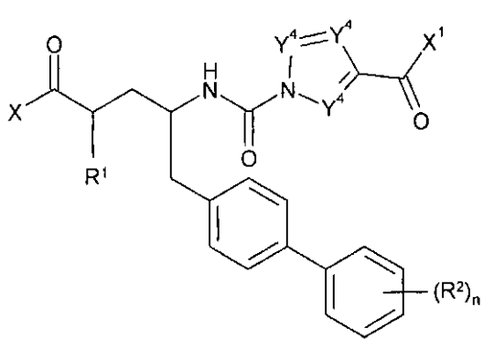
En una modalidad adicional, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula III a IIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Y^1, Y^2 e Y^3 forman, junto con los átomos del anillo con los que están unidos, un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir de furano, tiofeno, pirrol, pirazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, y triazol. Una modalidad adicional incluye los compuestos de la fórmula III, en donde el

130

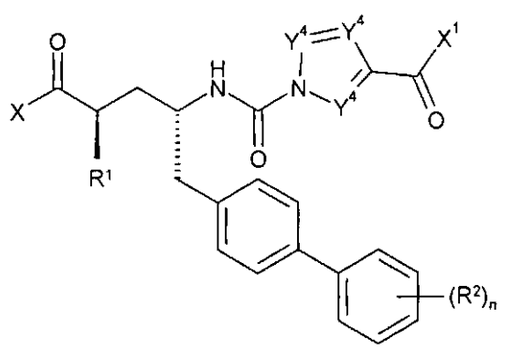
heteroarilo de 5 miembros es uno de los siguientes:



En todavía otro aspecto de la modalidad anterior, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es un heteroarilo de 5 miembros unido en un átomo de nitrógeno. Esta modalidad es ilustrada por los compuestos de la fórmula IV o IVA:



Fórmula IV



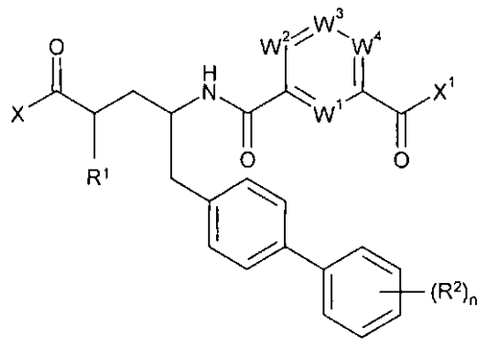
Fórmula IVA

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X^1, R^1, R^2 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores, y cada Y^4 es independientemente N, S, O o CH.

En una modalidad adicional, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula IV o IVA, en donde n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R^2 es halógeno en la posición meta, y los otros grupos R^2 opcionales son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo.

En todavía otro aspecto de la modalidad anterior, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o de cualesquiera clases y sub-clases descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde A^1 es un fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$. Un aspecto de esta modalidad incluye los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IC y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 se

conecta con la fracción de amida C(O)NH y con las fracciones $C(O)X^1$ en una configuración para. Otro aspecto de esta modalidad incluye los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' a IC, y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 se conecta con la fracción de amida C(O)NH con las fracciones $C(O)X^1$ en una configuración meta. Los compuestos de esta modalidad, incluyen los compuestos de la fórmula V:

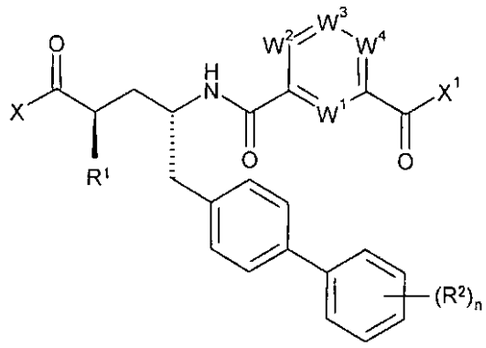


Fórmula V

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X^1, R^1, R^2 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores, y W^1, W^2, W^3 y W^4 son independientemente N o CR^e, en donde cada R^e se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_{2H} y $OCH_2C(O)NH_2$.

En una modalidad adicional, la invención pertenece a los

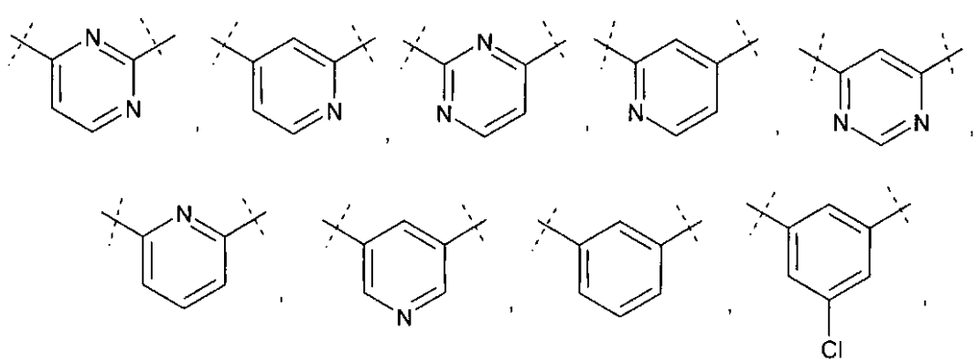
compuestos de la fórmula VA:



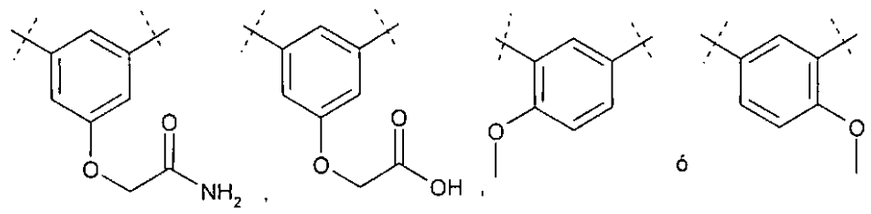
Fórmula VA

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, X^1, R^1, R^2, W^1, W^2, W^3 y W^4 y n tienen las definiciones de las fórmulas I, I' o V anteriores.

En un aspecto de esta modalidad, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula V o VA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es fenilo, piridina o pirimidina. Una modalidad adicional incluye los compuestos de la fórmula V o VA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es uno de los siguientes:



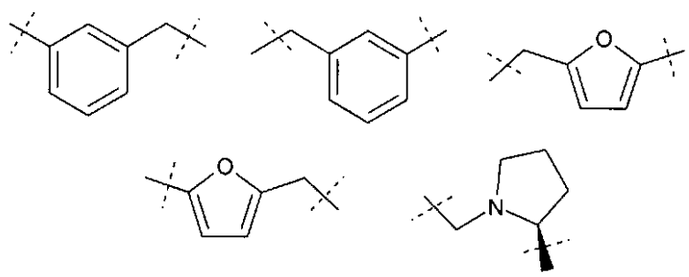
132



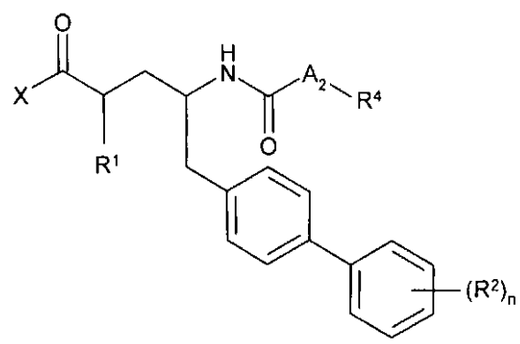
En un aspecto adicional de la modalidad anterior, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula V o VA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R^2 es halógeno en la posición meta, y los otros grupos R^2 opcionales son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo.

Ciertos compuestos de la modalidad anterior incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC y II a IIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-, -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heteroaril- o -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heterociclil-, -arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-, -heteroaril-alquileno de 1 a 4 átomos de carbono o –heterociclil-alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-. En un aspecto de esta modalidad, A^1 es -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-, -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heteroaril- o -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-

heterociclil-, en donde la porción de alquileno está unida al grupo C(O)NH, y las fracciones de arilo, heteroarilo o heterociclilo están unidas a $C(O)X^1$. En otro aspecto de esta modalidad, A^1 es $-CH_2$-fenil- o -fenil-CH_2-. En otro aspecto de esta modalidad, A^1 es $-CH_2$-heteroarilo o –heteroaril-CH_2-. En una modalidad adicional, A^1 es $-CH_2$-heterociclilo o –heterociclil-CH_2-.Los ejemplos representativos de A^1 son los siguientes:



Ciertos compuestos de la fórmula I o I' incluyen los compuestos de la fórmula VI:



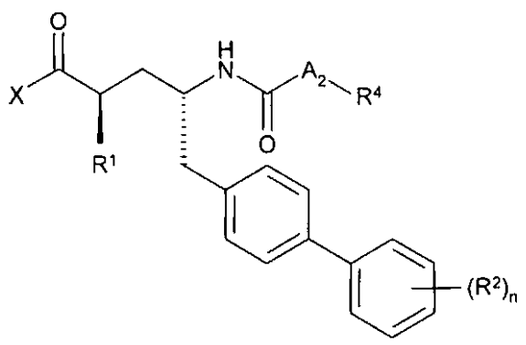
Fórmula VI

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A^2, R^1, R^2, R^4 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores.

Una modalidad adicional incluye los compuestos de la fórmula

133

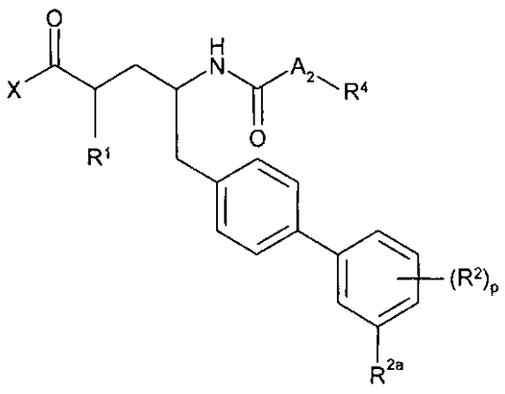
VIA:



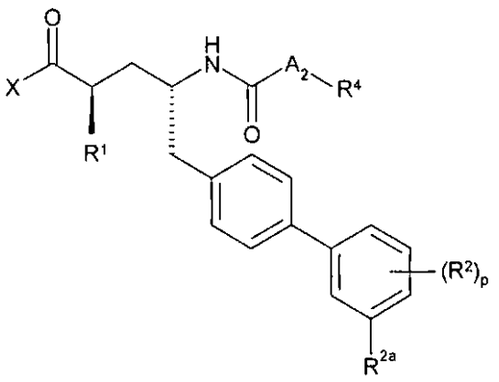
Fórmula VIA

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A^2, R^1, R^2, R^4 y n tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores.

Ciertos compuestos de la fórmula VI o VIA incluyen los compuestos de las Fórmulas VIB y VIC:



Fórmula VIB



Fórmula VIC

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A^2, R^1, R^2, R^4 tienen las definiciones de las fórmulas I o I' anteriores; p es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^{2a} es halógeno.

Un aspecto adicional de esta modalidad incluye los

compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^2 es $(CH_2)_p$ y p es 0, 1, 2 ó 3. En un aspecto de esta modalidad, p es 0 y, por consiguiente, A^2 es un enlace. En otro aspecto de esta modalidad, A^2 es CH_2 o CH_2-CH_2.

En otro aspecto de esta modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. Los ejemplos representativos de arilo son benzo-imidazolona, benzoisotiazolona o fenilo. En un aspecto adicional de esta modalidad, R^4 es fenilo. Los sustituyentes sobre el anillo de fenilo incluyen, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

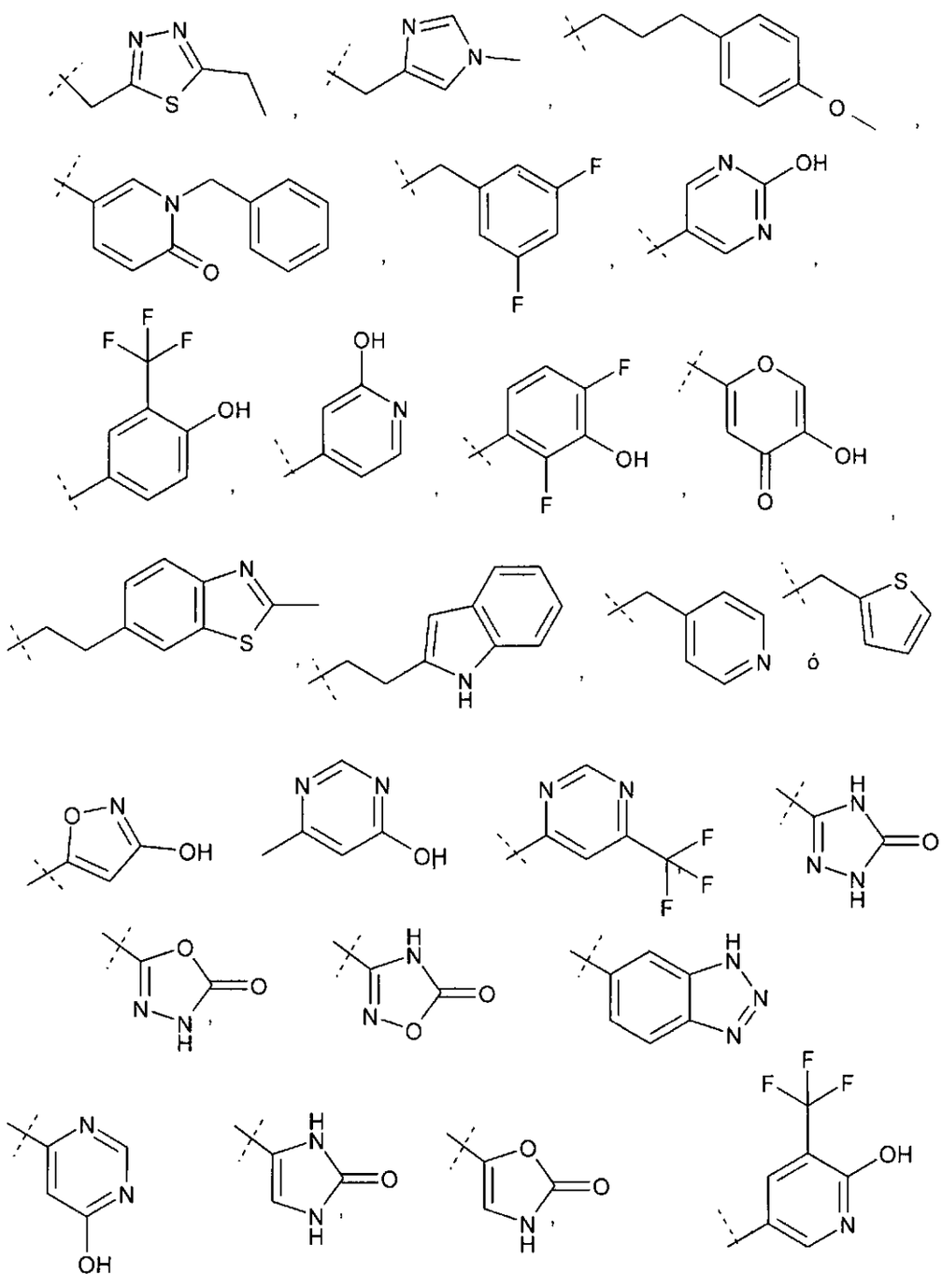
En todavía otro aspecto de esta modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un heteroarilo biciclico opcionalmente sustituido.

En todavía otro aspecto de esta modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, R^4 es

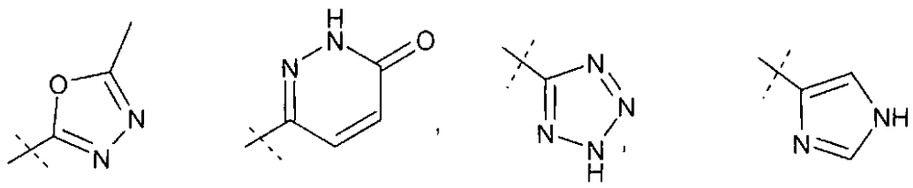
un anillo de heteroarilo de 6 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxo-piranilo (por ejemplo, piranona, piran-4-ona opcionalmente sustituida, piran-2-ona tal como 3-hidroxi-piran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona), y oxo-piridinilo (por ejemplo, piridinona, piridin-4-ona o piridin-2-ona opcionalmente sustituidas, tales como, por ejemplo 3-hidroxi-1-metil-piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona), o pirimidinona (es decir, oxo-pirimidinilo). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en oxazol, pirrol, pirazol, iso-oxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol (por ejemplo, 1-oxa-3,4-diazol, 1-oxa-2,4-diazol), oxadiazolona (por ejemplo, oxadiazol-2-ona), tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol. Otros ejemplos representativos de R^4 son oxazolona, tiazolona, oxa-diazolona, triazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una modalidad adicional, los sustituyentes opcionales sobre arilo y heteroarilo de 6 a 10 átomos de carbono, se seleccionan a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o bencilo.

En todavía otro aspecto de la modalidad anterior, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un heteroarilo bicíclico. Una modalidad adicional incluye los compuestos de la Fórmula VI, en donde R^4 es indolilo, benzotiazolilo, o bencimidazolilo. Los ejemplos

representativos de R^4 son los siguientes:



ó



En una modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 es metilo.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I, IA II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, halo-alquilo, y n es 0, 1 ó 2. En una modalidad adicional de cualquiera de las fórmulas I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, n es 1, 2, 3, 4 ó 5, R^2 es halógeno en la posición meta, y los otros grupos R^2 opcionales son independientemente halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, halo-alquilo. En todavía una modalidad adicional, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I, IA II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1 ó 2, R^2 es meta-cloro, y

el otro grupo R^2 opcional es halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, halo-alquilo.

En todavía otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a IC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X y X^1 son independientemente OH u -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, O-etilo, o O-metilo). En un aspecto particular de esta modalidad, X y X^1 son OH. En otro aspecto de esta modalidad, X y X^1 son independientemente -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en donde alquilo está sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$. Los ejemplos representativos de X o X^1 son $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $-O-CH_2-CH_2$-morfolina, $-O-CH_2$-dioxolona, u -O-bencilo. En todavía otro aspecto de esta modalidad, X y X^1 son –O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono. En los ejemplos representativos, –O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono es -O-(2,3-dihidro-1H-indeno).

En otra modalidad, los grupos X, X^1, A^1, A^2, R^2, R^1 y R^4 son aquéllos definidos por los grupos X, X^1, A^1, A^2, R^2, R^1 y R^4 en la sección de Ejemplos que se encuentra más adelante.

En otra modalidad, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquéllos enlistados en la sección de Ejemplos

más adelante, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique de otra manera y siempre que sea apropiado, los términos empleados en el singular también incluirán el plural y *viceversa*.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada (o de cadena recta o lineal) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. De preferencia el alquilo comprende de 1 a 7 átomos de carbono, y de una manera muy preferible de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo normal, *iso*-propilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal. El término "alquilo C_{1-7}" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un radical de alquilo divalente, en donde alquilo es como se define anteriormente.

El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. El término "alquenilo C_{2-7}" se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono, y el cual comprende cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenilo son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo,

isopropenilo o isobutenilo. El término "alquileno" se refiere a un radical de alquenilo divalente, en donde el alquenilo es como se define anteriormente.

Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. De preferencia el halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo o poli-halo-alquilo incluyendo per-halo-alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. De preferencia, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, ó 10, u 8, ó 6, ó 4, ó 3, ó 2 grupos halógeno. Los ejemplos representativos de halo-alquilo son fluoro-metilo, di-fluoro-metilo, tri-fluoro-metilo, cloro-metilo, di-cloro-metilo, tri-cloro-metilo, penta-fluoro-etilo, hepta-fluoro-propilo, di-fluoro-cloro-metilo, di-cloro-fluoro-metilo, di-fluoro-etilo, di-fluoro-propilo, di-cloro-etilo y di-cloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno. El término "halo-alquilo C_{1-7}" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono, y que está sustituido por uno o más grupos halógeno.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la

presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. De preferencia, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados, pero no aromáticos, de 3 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 8 ó de 3 a 7 átomos de carbono. Para el sistema de cicloalquilo bicíclico y tricíclico, todos los anillos son no aromáticos. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término "cicloalquilo C_{3-7}" se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere a los grupos hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en donde el anillo aromático está fusionado con un anillo de cicloalquilo, en donde el radical de unión está sobre el anillo

aromático o sobre el anillo de cicloalquilo fusionado. Los ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidro-indilo, indanilo o tetrahidro-naftilo. El término "arilo C_{6-10}" se refiere a los grupos hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo.

El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene de 5 a 10 miembros del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y cada heteroátomo se selecciona independientemente a partir de O, N o S, en donde S y N puede estar oxidados hasta diferentes estados de oxidación. Para el sistema de heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (es decir, todos los anillos son aromáticos).

Los grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxa-2,3-diazolilo, oxa-2,4-diazolilo, oxa-2,5-diazolilo, oxa-3,4-diazolilo, tia-2,3-diazolilo, tia-2,4-diazolilo, tia-2,5-diazolilo, tia-3,4-diazolilo, 3-, 4-, ó 5-isotiazolilo, 2-, 4-, ó 5-oxazolilo, 3-, 4-, ó 5-isoxazolilo, 3- ó 5-1,2,4-triazolilo, 4- ó 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, ó 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, ó 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos, o heterociclilos, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático o sobre el anillo de arilo

fusionado. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tieno-[2,3-b]furanilo, furo-[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazinilo, 7-benzo-[b]-tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapinilo, benzoxazinilo, 1H-pirrolo-[1,2-b][2]-benzazapinilo, benzo-furilo, benzo-tiofenilo, benzo-triazolilo, pirrolo-[2,3-b]-piridinilo, pirrolo-[3,2-c]-piridinilo, pirrolo-[3,2-c]-piridinilo, pirrolo-[3,2-b]-piridinilo, imidazo-[4,5-b]-piridinilo, imidazo-[4,5-c]-piridinilo, pirazolo-[4,3-d]-piridinilo, pirazolo-[4,3-c]-piridinilo, pirazolo-[3,4-c]-piridinilo, pirazolo-[3,4-d]-piridinilo, pirazolo-[3,4-b]-piridinilo, imidazo-[1,2-a]-piridinilo, pirazolo-[1,5-a]-piridinilo, pirrolo-[1,2-b]-piridazinilo, imidazo-[1,2-c]-pirimidinilo, pirido-[3,2-d]-pirimidinilo, pirido-[4,3-d]-pirimidinilo, pirido-[3,4-d]-pirimidinilo, pirido-[2,3-d]-pirimidinilo, pirido-[2,3-b]-pirazinilo, pirido-[3,4-b]-pirazinilo, pirimido-[5,4-d]-pirimidinilo, pirazino-[2,3-b]-pirazinilo, o pirimido-[4,5-d]-pirimidinilo.

Cuando una fracción de heteroarilo está sustituida con hidroxilo, la invención también pertenece a su oxo tautomérico. Por ejemplo, un oxadiazol sustituido con hidroxilo también incluye oxo-oxadiazol, o también conocido como oxadiazolona. La tautomerización se representa como sigue:



Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado (parcialmente insaturado) opcionalmente sustituido, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14, ó 15 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. Para el sistema de anillo de heterociclilo bicíclico y tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo no completamente o parcialmente insaturado. Por consiguiente los sistemas de anillos de heterociclilo bicíclicos y tricíclicos incluyen los sistemas de anillos de heterociclilo en donde uno de los anillos fusionados es aromático, pero los otros son no aromáticos. En una modalidad, la fracción de heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5 a 7 átomos del anillo, y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S o N. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o

puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen dihidro-furanilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditianilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidro-piranilo, oxatiolanilo, ditiolanilo, oxatianilo, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxa-azepanilo, oxatianilo, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo, y diazepanilo.

El término "hidroxi-alquilo" se refiere a los grupos alquilo, como se describen anteriormente, en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más hidroxilos.

El término "hidroxilo" incluye los grupos con un –OH.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro y yodo. El término "perhalogenado" se refiere en términos generales a una fracción en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" incluye los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En otra modalidad, el heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre.

Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los isómeros que se presenten a partir de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diaestereómeros) se incluyen dentro del alcance de

esta invención, a menos que se indique de otra manera. Estos isómeros se pueden obtener en una forma sustancialmente pura mediante las técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma forma molecular pero difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que puedan existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer uno del otro. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero

puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca, se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que gire la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que puedan definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E ó Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico

de cuando menos el 50 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 por ciento, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 por ciento, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 por ciento en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o

básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear una fracción básica de esta manera para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, dibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato,

maleato, malonato, mesilato, metil-sulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares, específicamente tales como isopropil-amina, trimetil-amina, dietil-amina, trietil-amina, tripropil-amina, y

etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas, así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas de la presente, pretende representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^{1}H, ^{2}H o D, ^{3}H); cualquier átomo de carbono

representado por "C" en cualquiera de las fórmulas de la presente, pretende representar todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N, ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención incluyen los isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. En una modalidad, los átomos en las fórmulas de la presente se presentan en su abundancia natural. En otra modalidad, uno o más átomos de hidrógeno pueden estar enriquecidos en ^{2}H; y/o uno o más átomos de carbono pueden estar enriquecidos en ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C; y/o uno o más átomos de nitrógeno pueden estar enriquecidos en ^{14}N. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H ó ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los pro-

fármacos de los mismos, se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas a VIC. La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos

5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente enriquecidos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, se pueden preparar en términos generales, mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente enriquecido apropiado en lugar del reactivo no enriquecido previamente empleado.

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

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC, mediante los procedimientos de

formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC con el formador de co-cristales, bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a VIC.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, materiales similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por un experto ordinario en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o la mitigación de un síntoma, el alivio de una condición, el alentamiento o la demora del progreso de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar una condición, un trastorno, o una enfermedad, o un síntoma de los mismos, (i) mitigados mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (ii) asociados con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (iii) caracterizados por una actividad anormal de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (2) reducir o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (3) reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de la

endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que puedan no ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización

de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utilizan en la presente, los términos "un," "uno," "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

El término "hipertensión" se refiere a una condición en donde la presión sanguínea dentro de los vasos sanguíneos es más alta que lo normal a medida que circula a través del cuerpo. Cuando la presión sistólica excede de 150 mmHg o la presión diastólica excede de 90 mmHg durante un periodo de tiempo sostenido, se hace daño al cuerpo. Por ejemplo, una presión sistólica excesiva puede romper los vasos sanguíneos de cualquier parte, y cuando esto ocurre dentro del cerebro, da como resultado una embolia. La hipertensión también puede provocar engrosamiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo cual, por último, podría conducir a ateroesclerosis.

El término "diabetes tipo 2", incluyendo diabetes tipo 2 asociada con hipertensión, se refiere a una enfermedad en donde el páncreas no secreta suficiente insulina debido a un deterioro de la función de las células-beta pancreáticas, y/o en donde se presenta

insensibilidad a la insulina producida (resistencia a la insulina). Típicamente, la glucosa en plasma en ayunas es de menos de 126 miligramos/decilitro, mientras que la pre-diabetes es, por ejemplo, una condición que se caracteriza por una de las siguientes condiciones: glucosa en ayunas deteriorada (110-125 miligramos/decilitro), y tolerancia deteriorada a la glucosa (niveles de glucosa en ayunas menores de 126 miligramos/decilitro, y nivel de glucosa post-prandial de entre 140 miligramos/decilitro y 199 miligramos/decilitro). La diabetes mellitus tipo 2 puede estar asociada con o sin hipertensión. La diabetes mellitus se presenta con frecuencia, por ejemplo, en las personas afroamericanas, latino-/hispano-americanas, americanas nativas, asiático-americanas, y de las islas del Pacífico. Los marcadores de resistencia a la insulina incluyen HbA1C, HOMA IR, medición de fragmentos de colágeno, TGF-ß en la orina, PAI-1, y pro-renina.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que sea indicado de otra manera en la presente, o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de lenguaje (de ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre, como una sal de los mismos, o bien como derivados de

pro-fármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwiteriónicas.

La presente invención también proporciona pro-fármacos de los compuestos de la presente invención, que se convierten *in vivo* hasta los compuestos de la presente invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: pro-fármacos bioprecursores y pro-fármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los pro-fármacos bioprecursores son compuestos que son inactivos o que tienen una baja actividad, comparándose con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores, y se convierten hasta la forma activa mediante el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Los pro-fármacos

portadores son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo que mejoran la absorción y/o el suministro localizado a los sitios de acción. Deseablemente, para este pro-fármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el pro-fármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los pro-fármacos en donde la fracción de transporte se pretenda para mejorar la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los pro-fármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación de: (a) los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga cuando menos una fracción lipofílica), o (b) los grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga cuando menos una fracción lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los pro-fármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos y los derivados S-acílicos de tioles y los derivados O-acílicos de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene el significado como se define en la presente. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo los ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de ω-(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo)-alquilo inferior, los ésteres de α-(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, o di-alquilo inferior-amino-carbonilo)-alquilo inferior, tales como el pivaloiloxi-metil-éster y similares, convencionalmente utilizados en la técnica. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por aril-carboniloxi-metilo que se disocian mediante las esterasas *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer pro-fármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación,

(28

y su uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

ASPECTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar empleando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y utilizando las técnicas reconocidas en este campo. Todos los compuestos descritos en la presente se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con cuando menos uno de los métodos descritos en los Esquemas 1 a 3.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo

con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres; las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por sí misma en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos

mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

Todos los pasos del proceso mencionados anteriormente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H^+, dependiendo de la naturaleza de la reacción, y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una

manera análoga a los métodos descritos bajo los "Pasos adicionales del proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina ó N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, metil-ciclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o, por ejemplo, sus cristales pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede

haber diferentes formas cristalinas presentes.

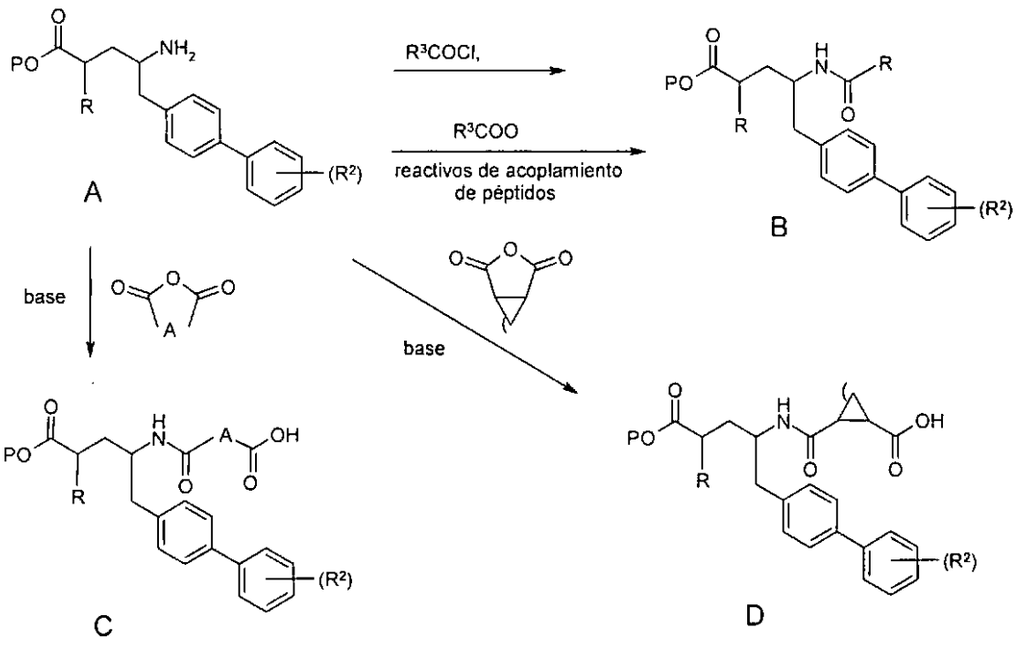
La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Típicamente, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1 a 3 proporcionados en seguida.

Los métodos generales de preparación y la síntesis de los compuestos descritos en la presente se ilustran en los Esquemas 1, 2, 3 y 4.

151

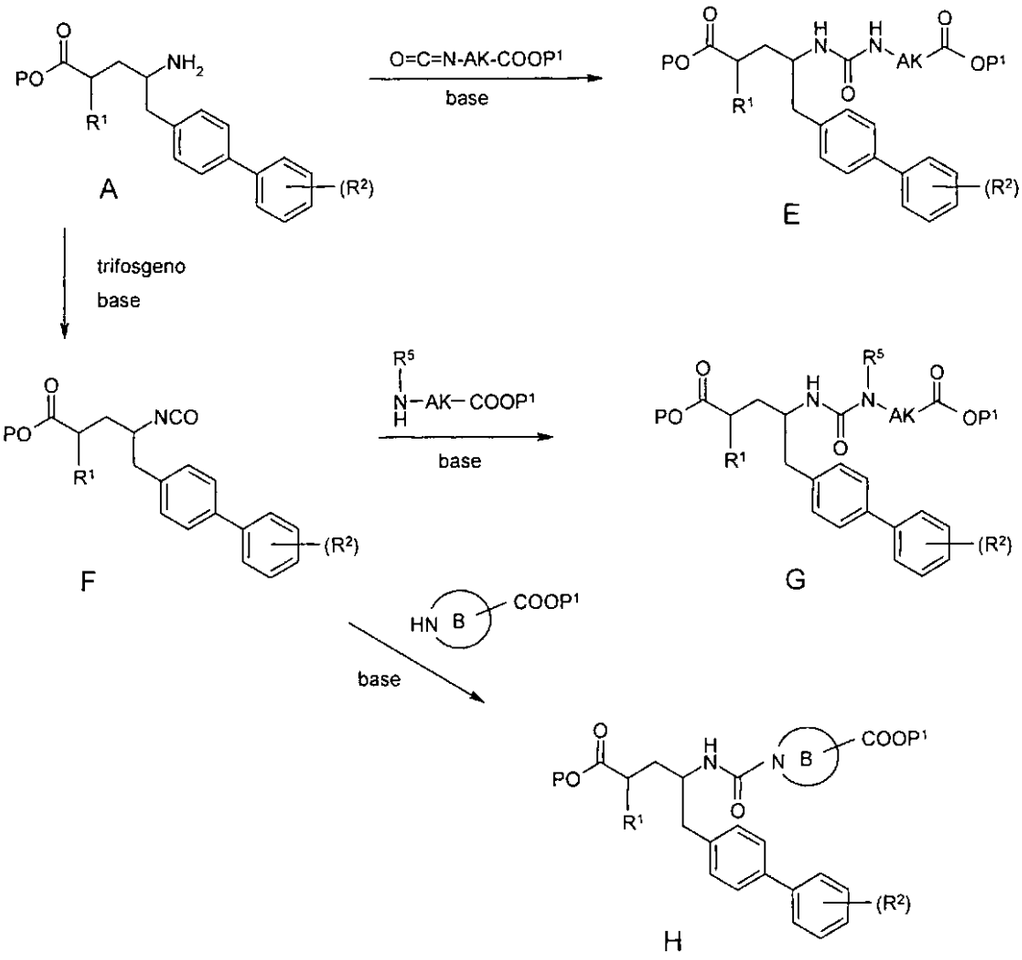


Esquema 1

El intermediario A, o las sales del mismo, se preparó de acuerdo con la ruta descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,217,996 o en la Publicación Internacional Número WO2008083967, en donde P es alquilo o bencilo, y R^1 se define como en la fórmula I o I' anteriores. La amida B, en donde R^3 se define anteriormente, se prepara mediante la condensación del intermediario A con un cloruro de alquilo o de arilo del ácido en la presencia de una base, tal como, pero no

limitándose a, piridina, trietil-amina y di-isopropil-etil-amina. El intermediario A también se puede convertir hasta los compuestos de la fórmula B mediante reacciones de amidación con una variedad de ácidos alquil- o aril-carboxílicos utilizando reactivos de acoplamiento, tales como, pero no limitándose a, EDCI o HATU. Los compuestos de la fórmula C se obtienen a partir del intermediario A mediante la reacción con un anhídrido apropiado, en donde A^1 se define anteriormente, en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, piridina, trietil-amina y di-isopropil-etil-amina. De una manera similar, los compuestos de la fórmula D en donde A^1 es un cicloalquilo, se pueden obtener utilizando un anhídrido bicíclico en donde n = 1 a 4.

El Esquema 2 ilustra la síntesis de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I; I a IC y II a IIC, en donde A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono es reemplazado por un átomo de nitrógeno, o A^1 es un heterociclilo o heteroarilo.



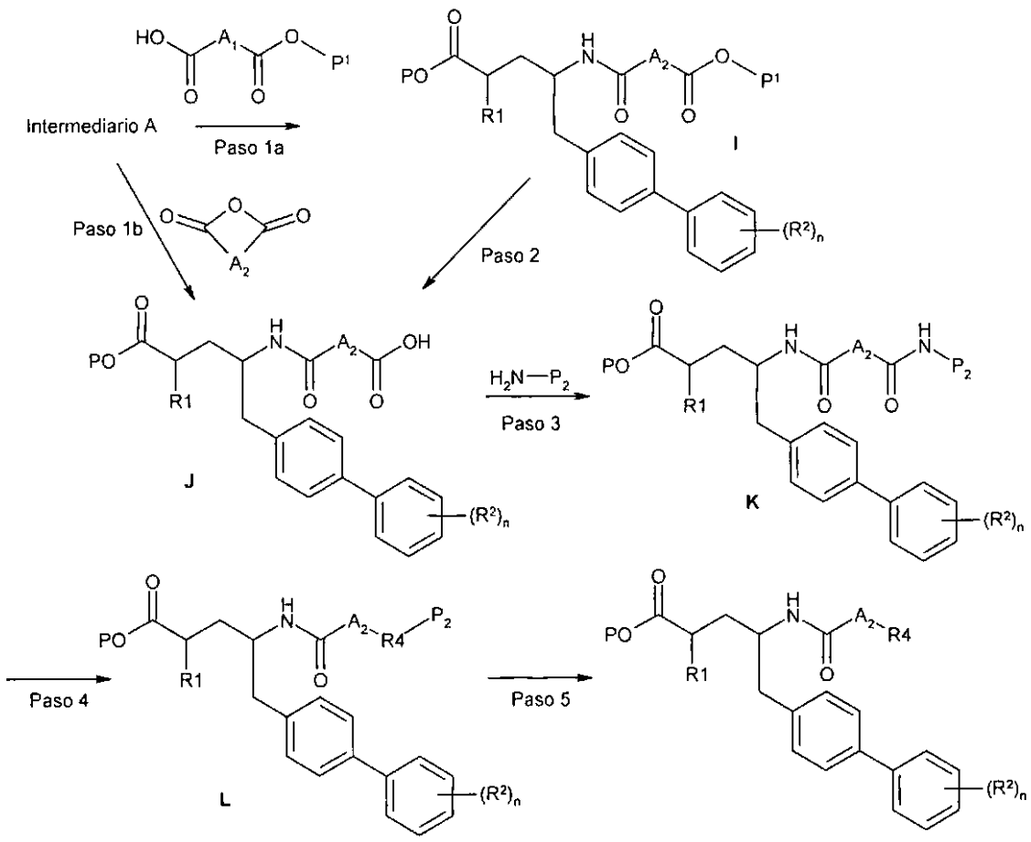
Esquema 2

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas II a IIC, en donde A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono es reemplazado por un átomo de nitrógeno, representados por los compuestos E, se preparan a partir del intermediario A mediante la reacción con un alquil-isocianato, en donde P^1 es alquilo o bencilo, y AK es un alquilo, en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, piridina, trietil-amina y

di-isopropil-etil-amina. De una manera alternativa, el intermediario A se convierte hasta el isocianato F con reactivos tales como, pero no limitándose a, trifosgeno, en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, $NaHCO_3$. Los análogos sustituidos, representados por los compuestos G, se preparan mediante la reacción del compuesto F con un aminoácido protegido apropiado, en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, $NaHCO_3$. De una manera similar, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas II a IIC, en donde A^1 es un heterociclilo o un heteroarilo que contiene un átomo de nitrógeno, el cual está enlazado con un enlace de amida C(O)NH, y representados por los compuestos H, se preparan a partir de la reacción del compuesto F con los aminoácidos cíclicos protegidos, en donde B es heterociclilo o heteroarilo, y el grupo carboxilato se puede unir en cualquier posición no ocupada por un heteroátomo. Los compuestos B a H se convierten hasta sus ácidos carboxílicos correspondientes (P, P^1 = H) mediante métodos hidrolíticos convencionales utilizando una base, tal como, pero no limitándose a, NaOH o LiOH. Las reacciones de hidrólisis se llevan a cabo ya sea a temperaturas ambientales o elevadas. Cuando P o P^1 es bencilo, el método de desprotección preferible es la hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como, pero no limitándose a, paladio sobre carbón a presión atmosférica o elevada.

El Esquema 3 ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula V, en donde R^4 es un tetrazol.

153



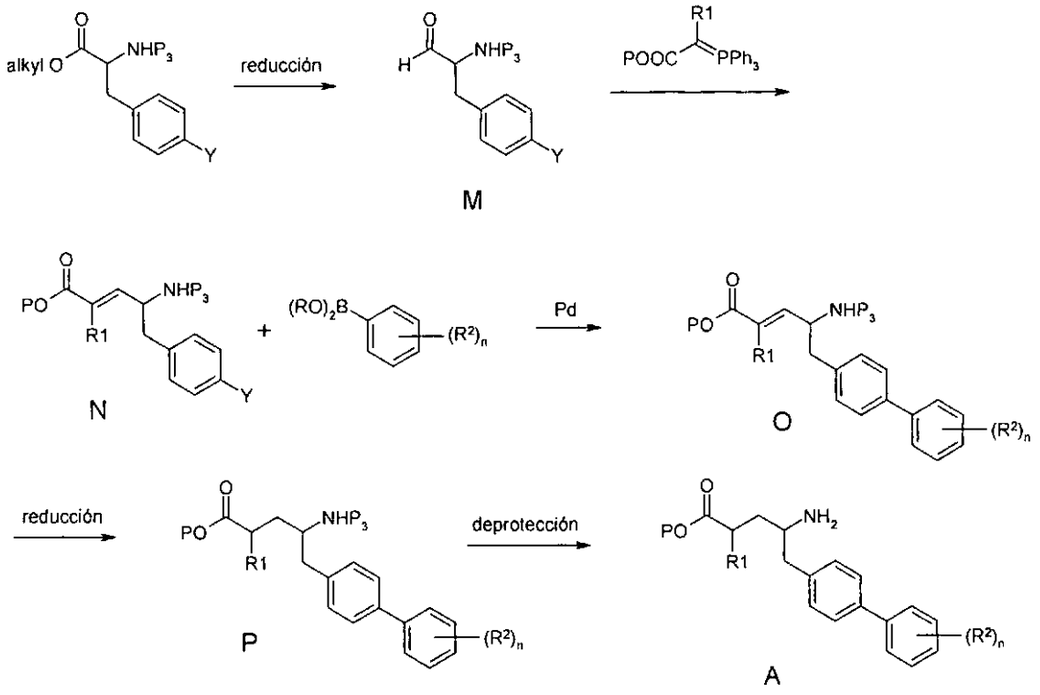
Esquema 3

El intermediario A se hace reaccionar con un ácido carboxílico apropiado, como se describe en paso 1a, utilizando reactivos de acoplamiento convencionales, seleccionados a partir de, pero no limitándose a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP, en la presencia o en ausencia de un reactivo, tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluoro-fenol, para generar el intermediario I, en donde el grupo protector P1 se puede remover utilizando una

base seleccionada a partir de, pero no limitándose a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado a partir de, pero no limitándose a, ácido trifluoro-acético o HCl, o mediante hidrogenación con un catalizador, tal como, pero no limitándose a, paladio sobre carbón bajo hidrógeno, para generar el intermediario J; de una manera alternativa, el intermediario A se hace reaccionar con un anhídrido apropiado, como se describe en paso 1b, en la presencia de una base seleccionada a partir de, pero no limitándose a, piridina, trietil-amina o di-isopropil-etil-amina, para generar el intermediario J. El intermediario J se acopla entonces con la amina protegida por P_2, en donde P_2 se selecciona a partir de, pero no limitándose a, metilo, etilo, bencilo o propionitrilo, utilizando reactivos de acoplamiento convencionales, seleccionados a partir de, pero no limitándose a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP, en la presencia o en ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol o penta-fluoro-fenol, para generar el intermediario K. Finalmente, el K se convierte hasta un compuesto de la fórmula V, en donde R^4 es un tetrazol, utilizando reactivos tales como, pero no limitándose a, trimetil-sililo azida, trifenil-fosfina y azodicarboxilato de di-isopropilo, para generar el intermediario L, en donde el grupo protector P_2 se puede remover, por ejemplo, si la amina protegida por P_2 utilizada en el paso 3 es 3-amino-propionitrilo, utilizando una base tal como 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]-undec-7-eno.

El Esquema 4 ilustra la síntesis del intermediario que es útil para la preparación de los compuestos de la fórmula I' o I.

154



Esquema 4

El aldehído M se prepara mediante la reducción de un éster de aminoácido protegido con un agente reductor, tal como, pero no limitándose a, hidruro de di-isobutil-aluminio. El grupo protector P_3 se puede seleccionar a partir de, pero no limitándose a, Boc o Cbz, y el grupo Y se puede seleccionar a partir de, pero no limitándose a, halógeno o triflato. El intermediario N se prepara a partir del intermediario M mediante una metodología tal como, pero no limitándose a, una reacción de Wittig empleando un reactivo de fósforo apropiado, tal como, pero no limitándose a, un iluro de trifenil-fosfonio. El intermediario de bifenilo sustituido O se prepara a partir del intermediario N mediante una metodología tal como,

pero no limitándose a, una reacción de Suzuki empleando reactivos tales como, pero no limitándose a, ácidos aril-borónicos o ésteres aril-borónicos catalizados por un complejo de paladio(0), tal como, pero no limitándose a, tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio o un aducto de dicloro-[1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-paladio(II) / dicloro-metano. El intermediario de olefina O se reduce para proporcionar el intermediario P mediante hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como, pero no limitándose a, platino sobre carbón, u óxido de platino, a presión atmosférica o elevada. De una manera alternativa, la reducción se puede llevar a cabo utilizando catalizadores y ligandos quirales, tales como, pero no limitándose a, aquéllos descritos en la Solicitud de Patente Número WO2008031567. El grupo protector P_3 se puede remover con un ácido seleccionado a partir de, pero no limitándose a, ácido trifluoro-acético o HCl, o mediante hidrogenación con un catalizador, tal como, pero no limitándose a, paladio sobre carbón bajo hidrógeno, para generar el intermediario A.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde se utilizan los componentes de la reacción en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se

pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por sí mismos. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica o el Número de Caso dado por el abogado PAT053601-US-USP3, presentada el 16 de abril de 2010, también describe la síntesis de diferentes intermediarios para la incorporación de la fracción R^3, como se describe en la fórmula I o I'; y por consiguiente se incorpora como referencia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede formular para rutas de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones, o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener los diluyentes inertes, agentes de lubricación, o agentes reguladores del pH convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y

cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

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

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

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el

objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o

suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y pueden contener de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas

de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación dérmica. De esta manera, son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente, se suministran en la forman de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

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

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra.

De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión

resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefroico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), hipertensión arterial pulmonar, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menières, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto a pre-término, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de implante), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas, y llagas por

decúbito), choque séptico, modulación de secreción de ácido gástrico, tratamiento de hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y ateroesclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

Por consiguiente, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que está asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra modalidad, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo 2, y complicaciones diabéticas, y de una manera más adecuada, trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema, e insuficiencia cardíaca congestiva.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que está asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, el cual comprende la

administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo 2, y complicaciones diabéticas, y de una manera más adecuada, trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema, e insuficiencia cardíaca congestiva.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la

especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* y/o mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en la técnica. Véase, A fluorescence lifetime-based assay

160

for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. Enero de 2009; 14(1): 1-9.

En particular, la inhibición *in vitro* de la endopeptidasa neutra humana recombinante (NEP, EC 3.4.24.11) se puede determinar como sigue:

La endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada empleando los métodos convencionales, concentración final de 7 pM) se incuba previamente con los compuestos de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de fosfato de sodio 10 mM a un pH de 7.4, que contiene NaCl 150 mM y CHAPS al 0.05 por ciento (peso/volumen). La reacción enzimática se inicia mediante la adición del sustrato peptídico sintético de Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH hasta una concentración final de 0.7 µM. La hidrólisis del sustrato conduce a un aumento en el tiempo de vida de la fluorescencia (FLT) del PT14 medido por medio de un lector de FLT como es descrito por Doering y colaboradores (2009). El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se determinó después de una incubación durante 1 hora (t = 60 minutos) a temperatura ambiente. Los valores IC_{50}, correspondientes a la concentración del inhibidor que muestra una reducción del 50 por ciento de los valores FLT medidos en ausencia del inhibidor, se calculan a partir de la gráfica de porcentaje de inhibición contra concentración de inhibidor, utilizando el software de análisis de

regresión no lineal.

Empleando en ensayo de prueba (como se describe anteriormente), los compuestos de la invención exhibieron una eficacia inhibidora de acuerdo con la Tabla 1 proporcionada en seguida.

Tabla 1

Actividad Inhibidora de los Compuestos

Compuestos: Ejemplo #	**NEP Humana - IC_{50} (nM)**
Ejemplo 1-1	283
Ejemplo 2-1	267
Ejemplo 3-6	250
Ejemplo 3-32	1
Ejemplo 3-60	7.3
Ejemplo 5-1	350
Ejemplo 6-1	450
Ejemplo 7-1	93
Ejemplo 9-1	142
Ejemplo 13-1	14
Ejemplo 49-1	0.04

Compuestos: Ejemplo #	NEP Humana - IC_{50} (nM)
Ejemplo 49-2	0.03
Ejemplo 49-3	0.3

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes, o después, de cuando menos otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende al compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I a VIC, II a IIC, III a IIIC, IV, IVA, V, VA y VI a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos juntos en la

misma composición farmacéutica, o al compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una que contenga un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Con el objeto de ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende

instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de expedir el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit, el cual comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de su administración; (iii) por los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el medicamento se prepara para su administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde

el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de: un inhibidor de HMG-Co-A-reductasa, un bloqueador de los receptores de angiotensina (ARBs, antagonista de los receptores de angiotensina II), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimético de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador de los receptores de aldosterona, un

bloqueador de los receptores de endotelina, un inhibidor de sintasa de aldosterona (ASI), un inhibidor de CETP, o un inhibidor de fosfodiesterasa 5 (PDE5).

El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' o I-VIC, o un compuesto descrito de otra manera en la presente) con el segundo agente o tratamiento, la administración del compuesto de la invención primero, seguido por el segundo agente o tratamiento, y la administración del segundo agente o tratamiento primero, seguido por el compuesto de la invención.

El término "segundo agente" incluye cualquier agente que se conozca en la materia para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito en la presente, por ejemplo, un trastorno o enfermedad que responda a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tal como, por ejemplo, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial,

(64

disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), hipertensión arterial pulmonar, falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menières, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto a pre-término, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de implante), apnea obstructiva del sueño, asma, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas, y llagas por decúbito), choque séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y ateroesclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

Los ejemplos de los segundos agentes incluyen inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (ACE), bloqueadores del canal de calcio (CCB), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, miméticos de ApoA-I, agentes anti-diabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de los receptores de aldosterona, bloqueadores de los receptores de endotelina, inhibidores de sintasa de aldosterona (ASI), e inhibidores de CETP.

El término "inhibidores de HMG-Co-A-reductasa" (también denominados como inhibidores de ß-hidroxi-ß-metil-glutaril-co-enzima-A-reductasa) incluye los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípido, incluyendo el colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

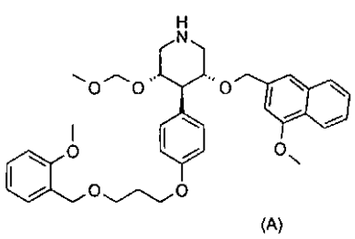
El término "inhibidor de ACE" (también denominado como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) incluye las moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I hasta la angiotensina II. Estos compuestos se pueden utilizar para la regulación de la presión arterial, y para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva. Los ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o las sales farmacéuticamente aceptables

165

de los mismos.

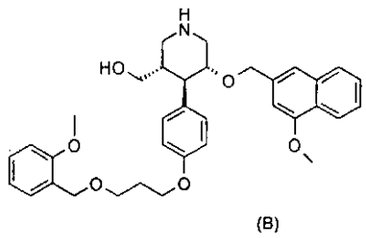
El término "antagonista de endotelina" incluye bosentan (véase la Patente Europea Número EP 526708 A), tezosentan (véase la Publicación Internacional Número WO 96/19459), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de renina" incluye ditequireno (nombre químico: [1*S*-[1*R**,2*R**,4*R**(1*R**,2*R**)]]-1-[(1,1-dimetil-etoxi)-carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metil-propil)-4-[[[2-metil-1-[[(2-piridinil-metil)-amino]-carbonil]-butil]-amino]-carbonil]-hexil]-*N*-alfa-metil-L-histidinamida); terlaquireno (nombre químico: [*R*-(*R**,*S**)]-N-(4-morfolinil-carbonil)-1-fenilalanil-N-[1-(ciclohexil-metil)-2-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); Alisquireno (nombre químico: (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-4-hidroxi-7-{[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-metil}-8-metil-2-(propan-2-il)-nonanamida), y zanquireno (nombre químico: [1*S*-[1*R**[*R**(*R**)],2*S**,3*R**]]-*N*-[1-(ciclohexil-metil)-2,3-dihidroxi-5-metil-hexil]-alfa-[[2-[[(4-metil-1-piperazinil)-sulfonil]-metil]-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-4-tiazol-propanamida), o las sales de clorhidrato de los mismos, o SPP630, SPP635 y SPP800 como son desarrollados por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de las fórmulas (A) y (B):



(A)

y



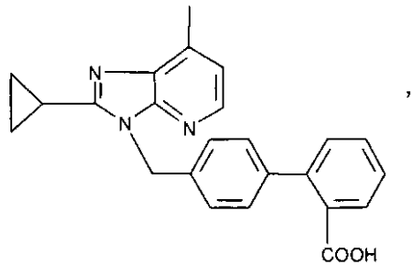
(B)

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alisquireno", si no se define de una manera específica, se debe entender como la base libre así como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente una sal de hemi-fumarato del mismo.

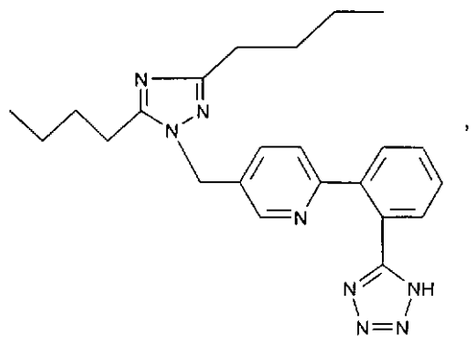
Se entiende que un antagonista de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un ingrediente activo que se enlaza al subtipo del receptor AT_1 de los receptores de angiotensina II, pero no dan como resultado la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT_1, estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de antagonistas del receptor AT_1 comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula:

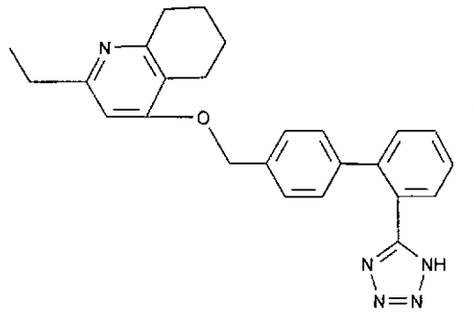


,

el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula:



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula:



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas de los receptores AT_1 preferidos son los agentes que se han comerciado, , más preferiblemente valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "un bloqueador del canal de calcio (CCB)" incluye dihidro-piridinas (DHPs), y no dihidro-piridinas (no DHPs) (por ejemplo, los bloqueadores del canal de calcio (CCBs) de tipo dil-tiazem y de tipo verapamil). Los ejemplos incluyen amlodipina,

felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es de preferencia un representante de no dihidro-piridinas (no DHPs) seleccionado a partir del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, dil-tiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los bloqueadores del canal de calcio (CCBs) se pueden utilizar como fármacos contra la hipertensión, contra la angina de pecho, o anti-arrítmicos.

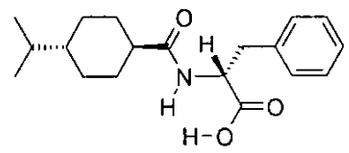
El término "diurético" incluye los derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y cloro-talidona).

El término "mimético de ApoA-I" incluye los péptidos D4F (por ejemplo, de la fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

El término "agente anti-diabético" incluye los potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de las células-ß pancreáticas. Los ejemplos incluyen los derivados de biguanida (por ejemplo, metformina), sulfonil-ureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-*N*-[(1-pirrolidinil-amino)-carbonil]-bencen-sulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanilil-urea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y tolil-ciclamida), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otros ejemplos

(69)

incluyen los derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [*N*-(*trans*-4-isopropil-ciclohexil-carbonil)-*D*-fenilalanina] (véanse las Patentes Europeas Números EP 196222 y EP 526171) de la fórmula:



);

repaglinida [ácido (*S*)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)-fenil]-butil]-amino]-2-oxo-etil}-benzoico] (véanse las Patentes Europeas Números EP 589874, EP 147850 A2, en particular el Ejemplo 11 de la página 61, y la Patente Europea Número EP 207331 A1); dihidrato de (2*S*)-2-bencil-3-(*cis*-hexahidro-2-isoindolinil-carbonil)-propionato de calcio (por ejemplo, metiglinida (véase la Patente Europea Número EP 507534)); y glimepirida (véase la Patente Europea Número EP 31058). Otros ejemplos incluyen los inhibidores de DPP-IV, GLP-1 y agonistas de GLP-1.

DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. De una manera más particular, DPP-IV genera un antagonista de los receptores de GLP-1, y de esta manera, reduce la respuesta fisiológica al GLP-1. GLP-1 es un estimulante mayor de la secreción de la insulina pancreática, y tiene efectos benéficos directos sobre la eliminación de la glucosa.

El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, de preferencia, no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV se dan a conocer en cada caso de una manera genérica y específica, por ejemplo, en las Patentes Números WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y

WO 95/15309, en cada caso en particular en las reivindicaciones de compuestos, y los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones, se incorporan a la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. Se prefieren los compuestos que se dan a conocer específicamente en el Ejemplo 3 de la Publicación Internacional Número WO 98/19998, y en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO 00/34241, respectivamente.

GLP-1 es una proteína insulinotrópica que es descrita, por ejemplo, por W. E. Schmidt y colaboradores, en *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,705,483.

El término "agonistas de GLP-1" incluye las variantes y los análogos de GLP-1(7-36)NH_2 los cuales se dan a conocer en particular en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 5,120,712, US 5,118666, y US 5,512,549, en la Publicación Internacional Número WO 91/11457, y por C. Orskov y colaboradores, en J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Otros ejemplos incluyen GLP-1(7-37), en cuyo compuesto, la funcionalidad de amida carboxi-terminal de Arg^{36} es desplazada con Gly en la posición 37 de la molécula de GLP-1(7-36)NH_2 y las variantes y los análogos de la misma, incluyendo GLN^9-GLP-1(7-37), D-GLN^9-GLP-1(7-37), acetil-LYS^9-GLP-1(7-37), LYS^{18}-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL^8-GLP-1(7-37), GLY^8-GLP-1(7-37),

160

THR^{8}-GLP-1(7-37), MET^{8}-GLP-1(7-37), y 4-imidazo-propionil-GLP-1. También se da una preferencia especial al análogo del agonista de GLP exendina-4, descrita por Greig y colaboradores en *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

En la definición de "agente anti-diabético" también se incluyen los potenciadores de la sensibilidad a la insulina que restablecen la función deteriorada del receptor de insulina para reducir la resistencia a la insulina y, en consecuencia, para potenciar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen los derivados de la tiazolidinadiona hipoglicémica (por ejemplo, glitazona), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)-metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)-metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)-etoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftil-sulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis-{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]-fenil}-metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropan-carbonil-amino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil])-2-propinil]-5-fenil-sulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil])-2-propinil]-5-(4-fluoro-fenil-sulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-

diona (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)-etoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)-metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-il-metil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (T-174), y 5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il-metil)-2-metoxi-N-(4-trifluoro-metil-bencil)-benzamida (KRP297)).

Otros agentes anti-diabéticos incluyen a los moduladores de la senda de señalización de insulina, como los inhibidores de fosfatasas de proteína tirosina (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas no pequeñas anti-diabéticos, e inhibidores de amido-transferasa de glutamina-fructosa-6-fosfato (GFAT); compuestos que tienen influencia sobre la producción desregulada de la glucosa hepática, como los inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), los inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-Bpasa), los inhibidores de fosforilasa de glicógeno (GP), antagonistas de los receptores de glucagon, e inhibidores de carboxicinasa de piruvato de fosfoenol (PEPCK); inhibidores de cinasa de deshidrogenasa de piruvato (PDHK); inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor retinoide X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de las proteínas de desacoplamiento (UCPs); agonistas de PPARγ no de tipo glitazona; agonistas dobles de PPARα/ PPARγ; compuestos anti-diabéticos que contienen vanadio; hormonas de incretina, como el péptido tipo

glucagon-1 (GLP-1), y los agonistas de GLP-1; antagonistas de los receptores de imidazolina de las células-beta; miglitol; antagonistas α_2-adrenérgicos; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "agente reductor de la obesidad" incluye los inhibidores de lipasa (por ejemplo, orlistato), y a los supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina y fentermina).

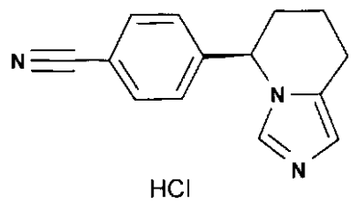
Se entiende que un inhibidor de la sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que tiene la propiedad para inhibir la producción de aldosterona. La sintasa de aldosterona (CYP11B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza el último paso de la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, es decir, la conversión de la 11-desoxicorticosterona hasta aldosterona. Se sabe que la inhibición de la producción de aldosterona con los denominados inhibidores de sintasa de aldosterona es una variante de éxito para el rataiento de hipocalemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, o insuficiencia renal. Esta actividad de inhibición de la sintasa de aldosterona es fácilmente determinada por los expertos en la materia de acuerdo con los ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2007/0049616).

La clase de inhibidores de sintasa de aldosterona comprende los inhibidores de sintasa de aldosterona tanto esteroideos como no esteroideos, prefiriéndose más los últimos.

Se da preferencia a los inhibidores de sintasa de aldosterona comercialmente disponibles, o a los inhibidores de sintasa de aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de salud.

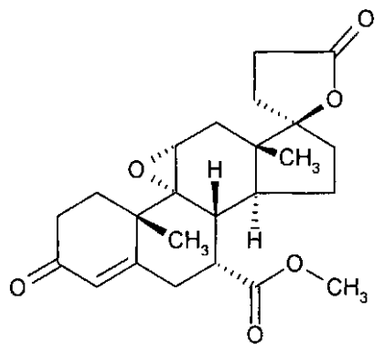
La clase de inhibidores de sintasa de aldosterona comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en los inhibidores de aromatasa no esteroideos anastrozol, fadrozol (incluyendo el enantiómero (+) de los mismos), así como el inhibidor de aromatasa esteroideo exemestano, o, en cada caso cuando sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El inhibidor de sintasa de aldosterona no esteroideo más preferido es el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol (Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4617307 y 4889861) de la fórmula:



o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un antagonista de aldosterona esteroideo preferido es eplerenona (véase la Patente Europea Número EP 122232 A) de la fórmula:



o espironolactona; o, en cada caso, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los inhibidores de sintasa de aldosterona útiles en esta combinación son los compuestos y análogos genérica y específicamente dados a conocer, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2007/0049616, en particular en las reivindicaciones de los compuestos; y los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan a la presente solicitud por referencia a esta publicación. Los inhibidores de sintasa de aldosterona preferidos adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, sin limitación, 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-il)-3-metil-benzonitrilo; (4-metoxi-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-4-ciano-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo-[1,5-*a*]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo; butil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-il)-2-metoxi-

benzonitrilo; 4-fluoro-bencil-éster del ácido 5-(2-cloro-4-ciano-fenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-carboxílico; metil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-trifluoro-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxi-etil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-il)-2-metil-benzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-il)-2-metoxi-benzonitrilo; 3-fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-il)-benzonitrilo; *cis*-3-fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo-[1,5-a]-piridin-5-il]-benzonitrilo; 4'-fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo-[1,5-*a*]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo; 4'-fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo-[1,5-*a*]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo, o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "inhibidores de sintasa de aldosterona" también incluye los compuestos y análogos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, y WO2001/076574.

Adicionalmente, los inhibidores de sintasa de aldosterona también incluyen los compuestos y análogos que se dan a conocer en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números US2007/0225232, US2007/0208035,

US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las Solicitudes del TCP Números WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744, y en la Solicitud de Patente Europea Número EP 1886695. Los inhibidores de sintasa de aldosterona preferidos adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, sin limitación, 8-(4-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazina; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-2-fluoro-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c] [1,4]-oxazin-8-il)-2,6-difluoro-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-2-metoxi-benzonitrilo; 3-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-ftalonitrilo; 4-(8-(4-ciano-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-benzonitrilo; 4-(5,6-di-hidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-naftalen-1-carbonitrilo; 8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil1-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazina, como es desarrollado por Speedel, o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "bloqueador de los receptores de endotelina" incluye bosentan, etc.

El término "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de

colesteril-éster (CETP), de diferentes colesteril-ésteres y triglicéridos desde HDL hasta LDL y VLDL. Esta actividad de inhibición de la proteína de transferencia de colesteril-éster es fácilmente determinada por los expertos en este campo, de acuerdo con los ensayos convencionales (por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,140,343). Los ejemplos incluyen los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,140,343 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,197,786. (por ejemplo, etil-éster del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-6-trifluoro-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (torcetrapib); los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,723,752, (por ejemplo, (2R)-3-{[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol); los compuestos que se dan a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 10/807,838; los derivados de polipéptido que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,512,548; los derivados de rosenonolactona y los análogos de colesteril-éster que contienen fosfato que se dan a conocer en *J. Antibiot.,* 49(8): 815-816 (1996), y en *Bioorg. Med. Chem. Lett.;* 6: 1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores de la proteína de transferencia de colesteril-éster (CETP) también incluyen aquéllos que se dan a conocer en las Publicaciones

Internacionales Números WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Los segundos agentes de un interés particular incluyen antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, agentes anti-diabéticos, tales como inhibidores de DPPIV, e inhibidores de sintasa de aldosterona.

Ejemplificación de la invención:

Abreviaturas:

ATP: 5'-trifosfato de adenosina	AS: sintasa de aldosterona
BINAP: 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo racémico	BOC: terbutil-carboxilo
br: amplia	bs: amplia singulete
Ac: acetilo	Atm: atmósfera
Ac: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Boc: terbutoxi-carbonilo
BOP-Cl: cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfónico	CDI: carbonil-di-imidazol
d: doblete	DAST: trifluoruro de (dietil-amino)-azufre

dd: doblete de dobletes	DCM: dicloro-metano
DIEA: di-isopropil-etil-amina	DME: 1,4-dimetoxi-etano
DMF: *N,N*-dimetil-formamida	DMSO: sulfóxido de dimetilo
DIPEA: N,N-di-isopropil-etil-amina	DMAP: N,N-dimetil-amino-piridina
DAD: detector de arreglo de diodos	DTT: ditioeritritol
DPPA: difenil-fosforil-azida	EDCI, EDIC: clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
EDTA: ácido etilen-diamina-tetra-acético	ESI: ionización por electroaspersión
Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo	EDC: clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzo-triazol
HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-	hrs: horas

tetrametil-uronio	
HPLC: cromatografía de líquidos a alta presión HPLC-RT (tiempo de retención)	LC y LCMS: cromatografía de líquidos y cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
H: hora(s)	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
IR: infrarrojo	LDA: di-isopropil-amida de litio
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol
MS: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: proporción de la masa a la carga
Ms: mesilo	Me: metilo
M y mM: molar y milimolar	Mg: miligramos
n.d.: no determinado	NMR: resonancia magnética nuclear
ppm: partes por millón	Pr e iPr: propilo e isopropilo
Ph: fenilo	Pd/C: paladio sobre carbón
PyBOP: hexafluorofosfato de	RT: temperatura ambiente

benzotriazol-1-il-oxi-tri-pirrolidino-fosfonio	
PS: soportado por polímero	RP: fase inversa
q: cuarteto	
s: singulete	t: triplete
TFA: ácido trifluoro-acético	THF: tetrahidrofurano
TMSCl: cloruro de trimetil-sililo	TEA: trietil-amina
Tf: triflato	tBu: terbutilo
TLC: cromatografía de capa delgada	Tris·HCl: clorhidrato de amino-tris-(hidroxi-metil)-metano
µm, mL, y L: microlitros, mililitros y litros	UV: ultravioleta

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante

métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son las convencionales en este campo.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weil, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Se ha encontrado que los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 59-1 tienen valores IC_{50} en el intervalo de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 10,000 nM para la endopeptidasa neutra (NEP).

Las condiciones para medir los tiempos de retención son como sigue:

HPLC - condición A:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 micras x 33 milímetros x 3.0 milímetros a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 mililitros / minuto.

Fase móvil: H_2O (5 mM NH_4+HCOO-).

Gradiente: gradiente lineal del 5 por ciento al 95 por ciento de MeCN en 2 minutos.

Detección: DAD-UV a 200-400 nanómetros.

HPLC - condición B:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 micras x 33 milímetros x 3.0 milímetros a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 mililitros/minuto.

Fase móvil: ácido fórmico al 0.1 por ciento

Gradiente: gradiente lineal del 5 por ciento al 95 por ciento de MeCN/MeOH en 2 minutos.

Detección: UV a 215 nanómetros.

HPLC condición C:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 micras x 33 milímetros x 3.0 milímetros a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 mililitros / minuto.

Fase móvil: A) H_2O (5 mM NH_4+HCOO-), B) 50 por ciento de MeOH/50 por ciento de MeCN.

Gradiente: gradiente lineal desde el 5 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

Detección: DAD-UV a 200-400 nanómetros.

HPLC - condición D:

Columna: Inertsil C8-3, 3 micras x 33 milímetros x 3.0 milímetros a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 mililitros / minuto.

Fase móvil: A) H_2O (5 mM NH_4+HCOO-), B) 50 por ciento de

MeOH/50 por ciento de MeCN.

Gradiente: gradiente lineal desde el 40 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

Detección: UV a 214 nanómetros.

HPLC - condición E

Columna: Inertsil C8-3, 3 micras x 33 milímetros x 3.0 milímetros a 40°C.

Velocidad de flujo: 2 mililitros / minuto.

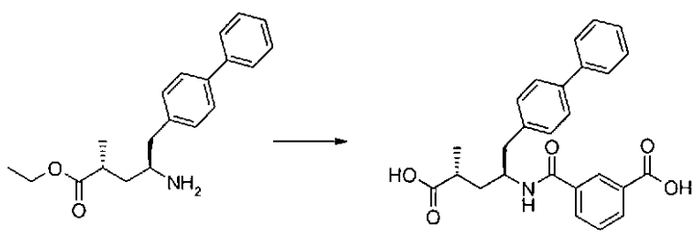
Fase móvil: A) H_2O (5 mM NH_4+HCOO-), B) 50 por ciento de MeOH/50 por ciento de MeCN.

Gradiente: gradiente lineal desde el 60 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

Detección: UV a 214 nanómetros.

La estereoquímica relativa se determinó utilizando RMN bidimensional. Bajo las condiciones de reacción, sería inesperado que se racemizara el estereocentro que lleva el grupo bis-fenil-metilo. Por consiguiente, la estereoquímica absoluta se determinó basándose en la estereoquímica relativa y en la estereoquímica absoluta del estereocentro que lleva el grupo bis-fenil-metilo.

Ejemplo 1-1: Síntesis de ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-isoftalámico



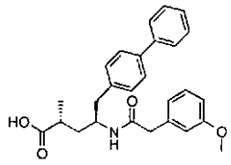
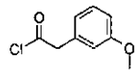
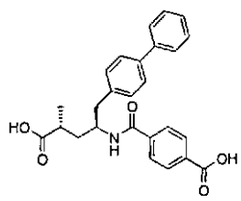
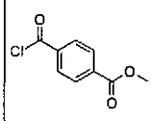
A una mezcla del clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (70 miligramos, 0.201 milimoles), y metil-éster del ácido 3-cloro-carbonil-benzoico (0.302 milimoles) en cloruro de metileno (0.5 mililitros), se le agrega piridina (0.5 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Los solventes se remueven bajo presión reducida y se agrega acetato de etilo. La solución se lava con HCl acuoso 1M y salmuera, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando cloruro de metileno, para proporcionar el ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil)-isoftalámico.

En seguida, a una solución del ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil)-isoftalámico (0.287 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (1.2 mililitros, 1.12 milimoles), y la mezcla se agita a 50-60°C durante 5 horas. El etanol se remueve bajo presión reducida, y se agrega agua. La solución se acidifica con HCl 1M, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-isoftalámico. HPLC - Tiempo de retención: 1.05 minutos (condición A); MS 432.3 (M+1); ^{1}H RMN

176

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 1-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

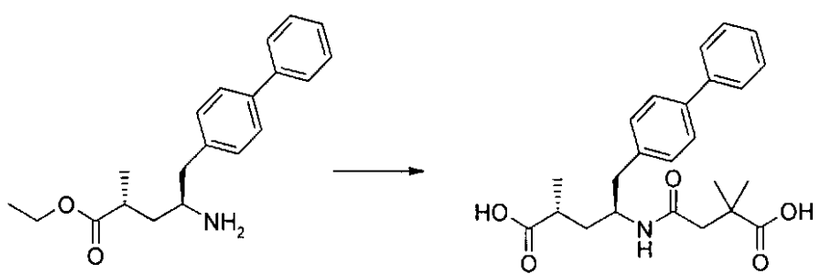
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-2	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil-amino]-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.31 minutos. (A)	432.4
Ejemplo 1-3	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-		NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.09 minutos. (A)	432.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carboxi-butil)-tereftalámico				

Ejemplo 1-2: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=5.56 Hz, 5.70 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.14 (t, J=8.34 Hz, 3H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.97 Hz, 1H).

Ejemplo 1-3: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.59 (td, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 7.85 (q, 4H), 10.46 (m, 1H).

Ejemplo 2-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-3-metil-butiril-amino)-2-metil-pentanoico

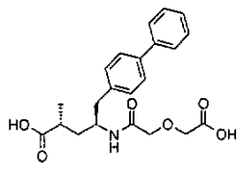
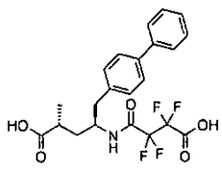


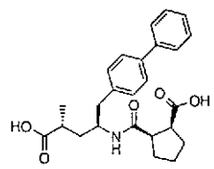
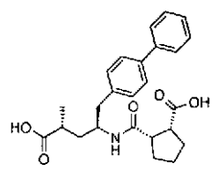
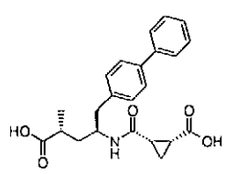
Una solución de clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (100 miligramos, 0.287 milimoles), y 3,3-dimetil-dihidro-furan-2,5-diona (0.431 milimoles) en 1:1 de cloruro de metileno/piridina (1.4 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Los solventes se remueven bajo presión reducida, y el residuo obtenido se utiliza directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

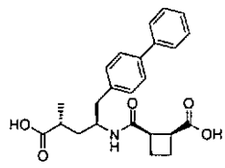
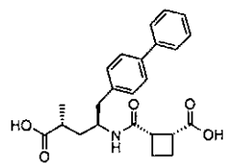
En seguida, a una solución del residuo obtenido (0.287 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (2 mililitros, 6.97 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl acuoso 1M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-3-metil-butiril-amino)-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.03 minutos (condición A); MS 412.4 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97-1.07 (m, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.88 (s, amplia, 1H).

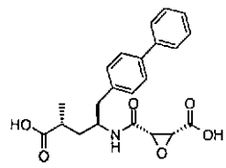
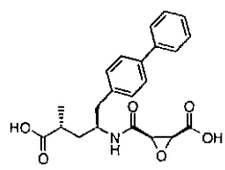
Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 2-1 con reactivos y condiciones

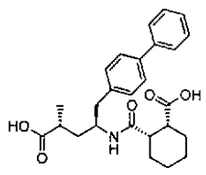
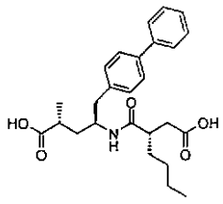
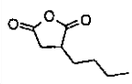
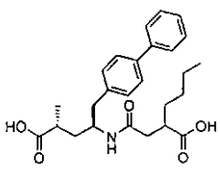
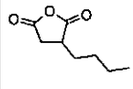
apropiadas:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-2	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2-carboxi-metoxi-acetil-amino)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.91 minutos. (A)	400.3
Ejemplo 2-3	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(3-carboxi-2,2,3,3-tetrafluoro-propanamido)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.06 minutos. (A)	456.3

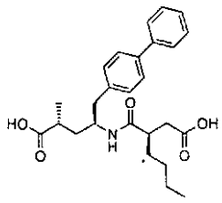
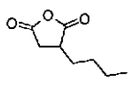
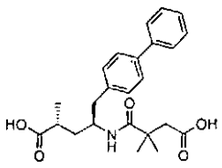
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-4	 ácido (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopentan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.09 minutos. (A)	424.4
Ejemplo 2-5	 ácido (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopentan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.12 minutos. (A)	424.4
Ejemplo 2-6			NaOH acuoso, EtOH,	0.99 minutos. (A)	396.3

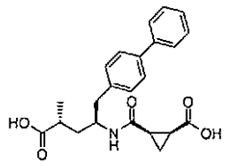
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopropan-carboxílico		60°C		
Ejemplo 2-7	 ácido (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclobutan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.01 minutos. (A)	410.3
Ejemplo 2-8	 ácido (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-		NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.04 minutos. (A)	410.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carbamoil)-ciclobutan-carboxílico				
Ejemplo 2-9	 ácido (2R,3S)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-oxiran-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 60°C	0.87 minutos. (A)	398.3
Ejemplo 2-10	 ácido (2S,3R)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-oxiran-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 60°C	0.93 minutos. (A)	398.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-11	 ácido (1R*,2S*)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclohexan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.25 minutos. (A)	438.3
Ejemplo 2-12	 ácido (S)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-heptanoico	 Piridina usada como solvente	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.28 minutos. (A)	440.3
Ejemplo 2-13	 ácido 2-[((1S,3R)-1-	 Piridina usada	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.21 minutos. (A)	440.4

180

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-metil]-hexanoico	como solvente			
Ejemplo 2-14	 ácido (R)-3-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-4-carboxi-pentan-2-il-carbamoil)-heptanoico	 Piridina usada como solvente	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.24 minutos. (A)	440.3
Ejemplo 2-15	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(3-carboxi-2,2-dimetil-propanamido)-2-metil-pentanoico	 Piridina usada como solvente	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.13 minutos. (A)	412.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-16	 ácido (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopropan-carboxílico	 Piridina usada como solvente	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	0.99 minutos. (A)	396.3

Ejemplo 2-2: ^{1}H RMN (400 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 1.11 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.6 (d, J=7.58 Hz, 2H).

Ejemplo 2-3: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.16 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (t, 2H), 7.54 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.34Hz, 1H), 8.99 (d, J=8.58 Hz, 1H).

Ejemplo 2-4: ^{1}H RMN (400 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 1.07 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.45

181

(m, 1H), 2.73-2.96 (m, 5H), 4.0.6 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Ejemplo 2-5: ^{1}H RMN (400 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 1.09 (d, J=6.69 Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 3H), 4.0.6 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.71 Hz, 2H).

Ejemplo 2-6: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Ejemplo 2-7: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.31-2.42 (m,2H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 3H).

Ejemplo 2-8: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 3H).

Ejemplo 2-9: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m,

1H), 2.76 (m, 1H), 3.69 (d, J=5.05 Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.05 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.59 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 2-10: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.59 (d, J=5.18 Hz, 1H), 3.72 (d, J=4.93 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Ejemplo 2-11: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.30-2.08 (m, 11H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.76 (m,1H), 3.99 (m, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53-7.66 (m, 4H).

Ejemplo 2-12: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 0.88 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (dd, J=6.69 Hz, 6.57 Hz, 1H), 2.39 (dd, J=7.58 Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H).

Ejemplo 2-13: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 0.85 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (dd, J=7.71 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

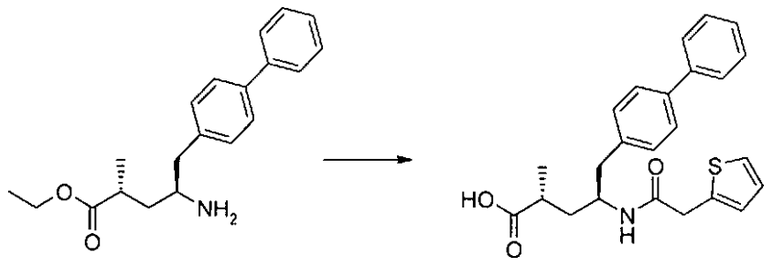
Ejemplo 2-14: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.24 (m, 1H),

2.51 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, J=9.09 Hz, 8.97 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=5.18 Hz, 4.67 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=0.63 Hz, 1.26 hz, 2H).

Ejemplo 2-15: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (dd, J=0.76 Hz, 1.14 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).

Ejemplo 2-16: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, J=7.06 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.15 Hz, 2H), 8.19 (d, J=8.25 Hz, 1H).

Ejemplo 3-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetil-amino)-pentanoico



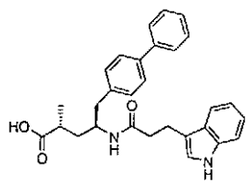
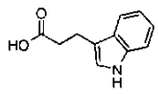
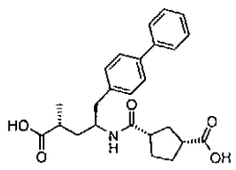
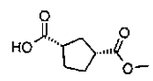
A una solución del ácido tiofen-2-il-acético (0.144 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), se le agrega HATU (0.216 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregan clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (0.144 milimoles),

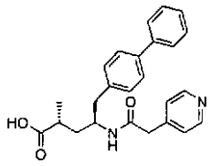
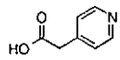
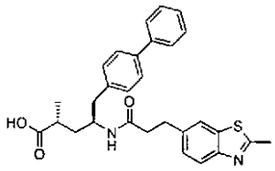
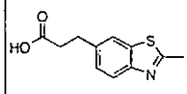
y trietil-amina (0.359 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y la mezcla se lava con HCl acuoso 1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetil-amino)-pentanoico, el cual se utiliza directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

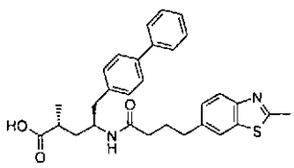
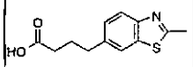
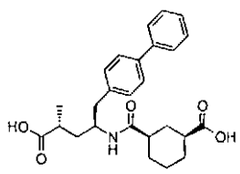
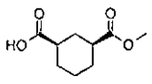
En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetil-amino)-pentanoico (0.287 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (2 mililitros, 6.97 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y se lava con HCl acuoso 1M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-tiofen-2-il-acetil-amino)-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.23 minutos (condición A); MS 408.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, J=7.71 Hz,7.58 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=5.81 Hz, 5.66 Hz, 1H), 3.64 (d, J=1.26 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d,

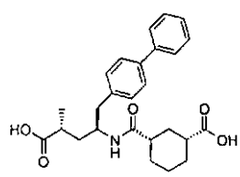
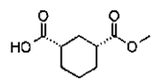
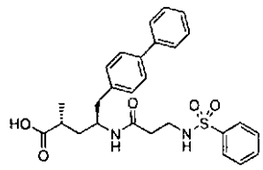
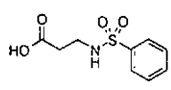
J=8.59 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 3-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

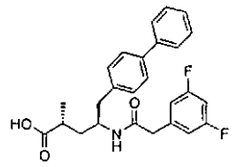
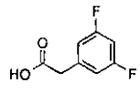
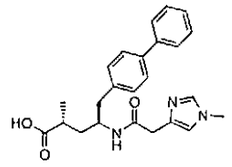
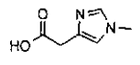
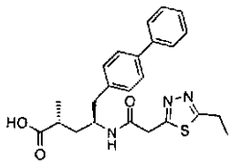
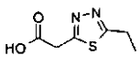
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-2	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-1H-indol-3-il-propionil-amino)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.31 minutos. (A)	455.4
Ejemplo 3-3	 ácido (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopentan-		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.09 minutos. (A)	424.4

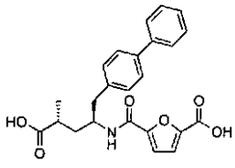
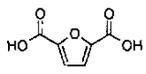
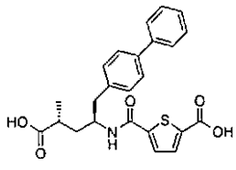
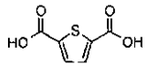
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carboxílico				
Ejemplo 3-4	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-piridin-4-il-acetil-amino)-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.08 minutos. (A)	403.4
Ejemplo 3-5	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propionil-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.25 minutos. (A)	487.3

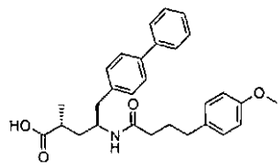
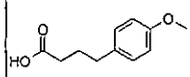
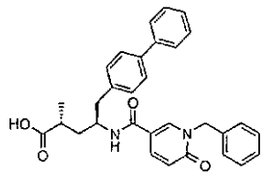
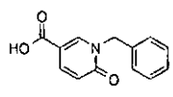
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-6	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butiril-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.26 minutos. (A)	501.3
Ejemplo 3-7	 ácido (1S,3R)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclohexan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.08 minutos. (A)	438.4

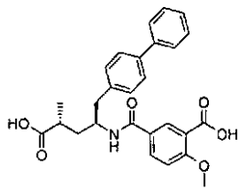
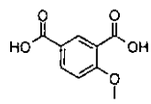
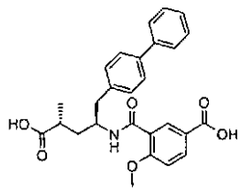
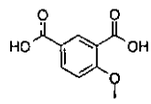
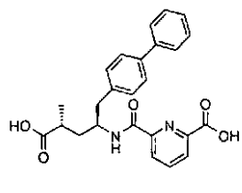
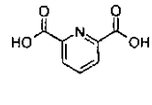
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-8	 ácido (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclohexan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.09 minutos. (A)	438.4
Ejemplo 3-9	 ácido (2R,4S)-4-(3-bencen-sulfonil-amino-propionil-amino)-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.19 minutos. (A)	495.3

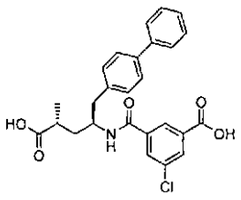
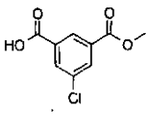
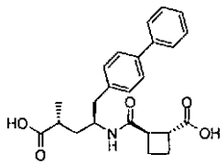
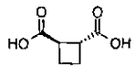
185

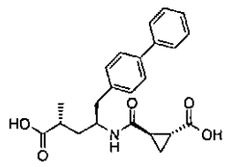
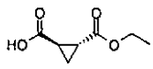
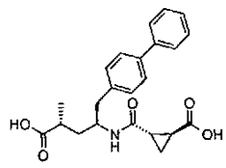
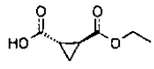
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-10	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil-amino]-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.21 minutos. (A)	438.4
Ejemplo 3-11	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.99 minutos. (A)	406.4
Ejemplo 3-12			NaOH acuoso, EtOH,	1.15 minutos. (A)	438.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[2-(5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-acetil-amino]-2-metil-pentanoico		RT		
Ejemplo 3-13	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-furan-2-carboxílico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.18 minutos. (A)	422.3
Ejemplo 3-14	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.17 minutos. (A)	438.3

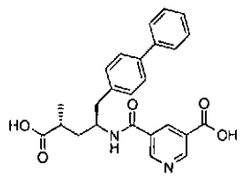
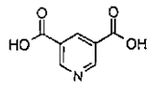
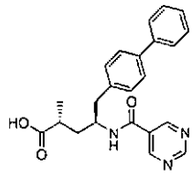
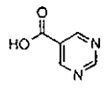
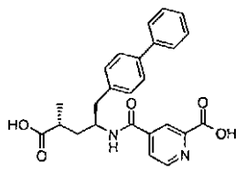
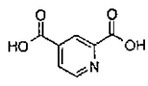
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carbamoil)-tiofen-2-carboxílico				
Ejemplo 3-15	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[4-(4-metoxi-fenil)-butiril-amino]-2-metil-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.44 minutos. (A)	460.3
Ejemplo 3-16	 ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.28 minutos. (A)	495.3

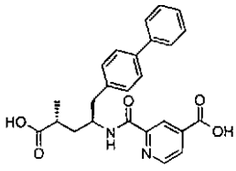
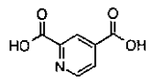
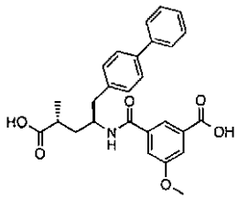
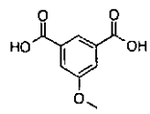
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-17	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-6-metoxi-isoftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.31 minutos. (A)	462.3
Ejemplo 3-18	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-4-metoxi-isoftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.24 minutos. (A)	462.3
Ejemplo 3-19	 ácido 6-((1S,3R)-1-	 EDIC y HOBt usados en	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	0.95 minutos. (A)	433.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-piridin-2-carboxílico	lugar de HATU			
Ejemplo 3-20	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-5-cloro-isoftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.02 minutos. (A)	466.2
Ejemplo 3-21	 ácido (1R*,2R*)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclobutan-carboxílico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	0.97 minutos. (A)	410.3

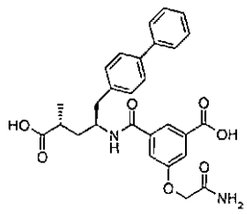
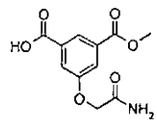
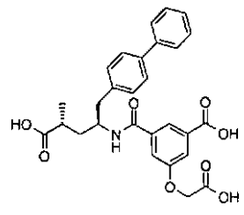
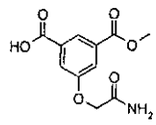
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-22	 ácido (1R,2R)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopropan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.01 minutos. (A)	396.3
Ejemplo 3-23	 ácido (1S,2S)-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-ciclopropan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.04 minutos. (A)	396.3

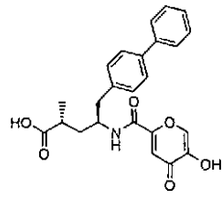
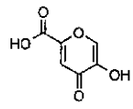
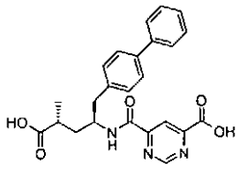
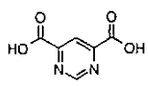
188

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-24	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-nicotínico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 60°C	1.04 minutos. (A)	433.2
Ejemplo 3-25	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(pirimidin-5-carboxamido)-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.40 minutos. (A)	390.3
Ejemplo 3-26	 ácido 4-((1S,3R)-1-	 EDIC y HOBt	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.07 minutos. (A)	433.3

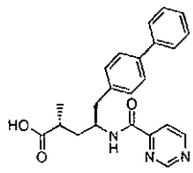
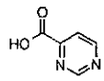
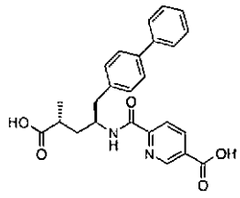
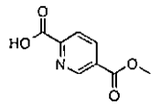
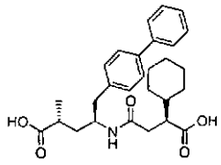
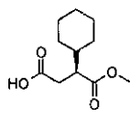
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-piridin-2-carboxílico	usados en lugar de HATU			
Ejemplo 3-27	 ácido 2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-isonicotínico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.14 minutos. (A)	433.3
Ejemplo 3-28	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-5-metoxi-isoftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.00 minutos. (A)	462.0

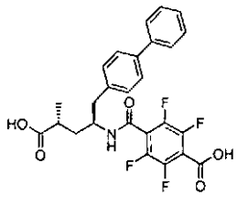
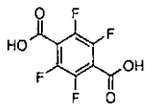
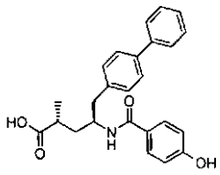
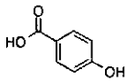
189

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-29	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-5-carbamoil-metoxi-isoftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	0.98 minutos. (A)	505.2
Ejemplo 3-30	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-5-carboxi-metoxi-isoftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	0.99 minutos. (A)	506.2

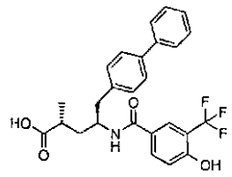
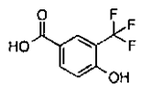
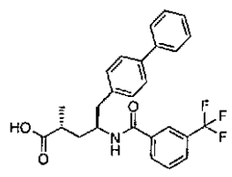
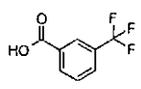
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-31	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.32 minutos. (A)	422.2
Ejemplo 3-32	 ácido 6-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-4-carboxi-pentan-2-il-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.24 minutos. (A)	434.2

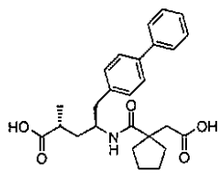
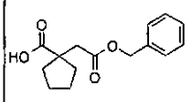
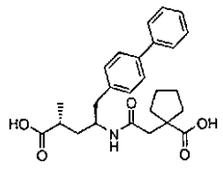
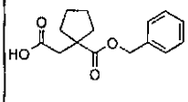
190

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-33	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(pirimidin-4-carboxamido)-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.41 minutos. (A)	390.2
Ejemplo 3-34	 ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-nicotínico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.24 minutos. (A)	433.2
Ejemplo 3-35	 ácido (2R,4S)-5-		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.17 minutos. (A)	466.4

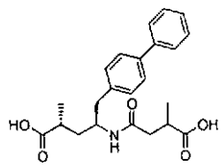
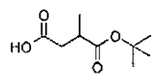
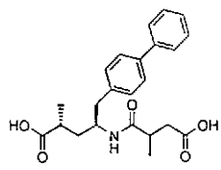
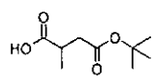
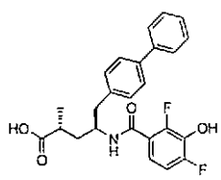
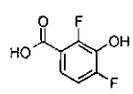
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	bifenil-4-il-4-((S)-3-carboxi-3-ciclohexil-propionil-amino)-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 3-36	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-2,3,5,6-tetrafluoro-tereftalámico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.22 minutos. (A)	504.1
Ejemplo 3-37	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-benzoil-amino)-2-metil-	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.26 minutos. (A)	404.2

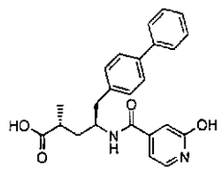
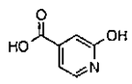
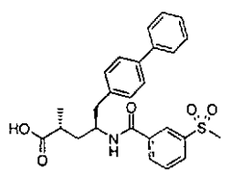
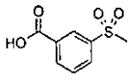
191

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	pentanoico				
Ejemplo 3-38	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-3-trifluoro-metil-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.48 minutos. (A)	472.1
Ejemplo 3-39	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(3-trifluoro-metil-benzoil-amino)-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.53 minutos. (A)	456.2

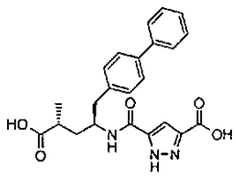
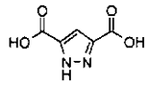
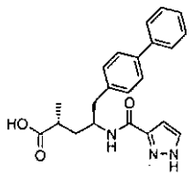
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-40	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(1-(carboxi-metil)-ciclopentan-carboxamido)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.20 minutos. (A)	438.3
Ejemplo 3-41	 ácido 1-(2-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-4-carboxi-pentan-2-il-amino)-2-oxo-etil)-ciclopentan-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.25 minutos. (A)	438.3

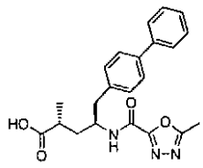
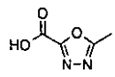
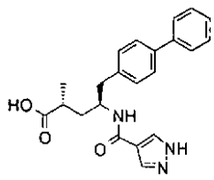
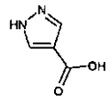
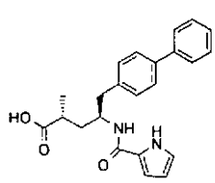
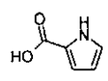
192

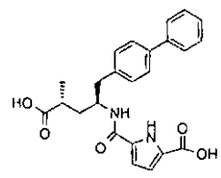
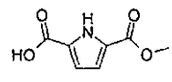
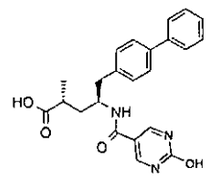
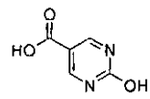
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-42	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-butiril-amino)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.98 minutos. (A)	398.4
Ejemplo 3-43	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(3-carboxi-2-metil-propanamido)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.99 minutos. (A)	398.4
Ejemplo 3-44		 EDIC y HOBt	NaOH acuoso, EtOH,	1.55 minutos. (B)	440.0

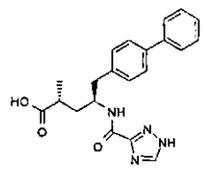
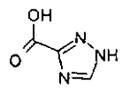
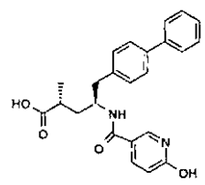
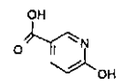
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2,4-difluoro-3-hidroxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico	usados en lugar de HATU	RT		
Ejemplo 3-45	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(2-hidroxi-piridin-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.33 minutos. (B)	405.0
Ejemplo 3-46	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-metan-sulfonil-		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.33 minutos. (A)	466.2

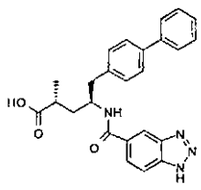
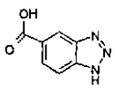
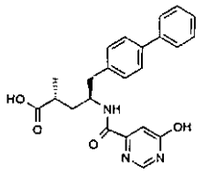
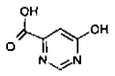
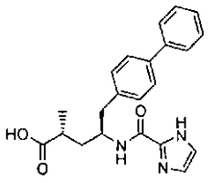
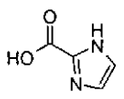
193

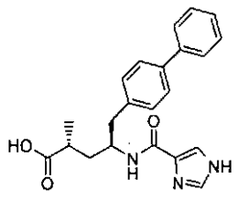
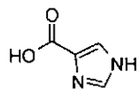
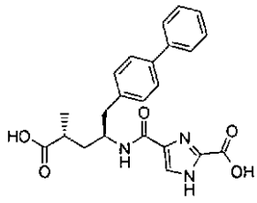
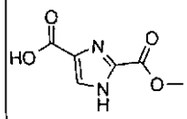
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	benzoil-amino)-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 3-47	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.32 minutos. (A)	422.2
Ejemplo 3-48	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.13 minutos. (A)	378.0

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-49	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, 50°C	0.95 minutos. (D)	394.0
Ejemplo 3-50	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.26 minutos. (A)	378.3
Ejemplo 3-51			NaOH acuoso, EtOH,	1.45 minutos. (A)	377.3

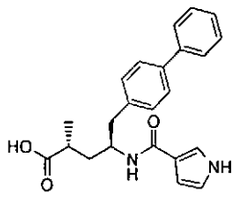
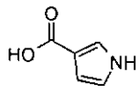
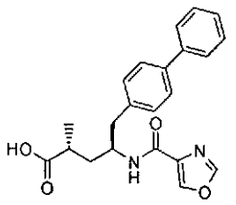
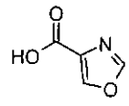
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-pentanoico		RT		
Ejemplo 3-52	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1H-pirrol-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.28 minutos. (A)	421.2
Ejemplo 3-53	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidroxi-pirimidin-5-	 EDIC y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, tetra-hidro-furano, MeOH, 50°C	1.42 minutos. (C)	406.3

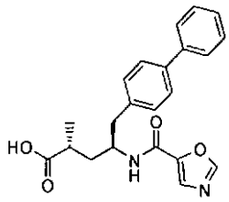
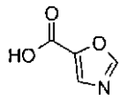
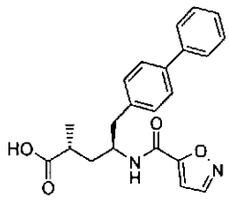
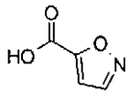
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carboxamido)-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 3-54	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico	 EDIC y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, tetra-hidro-furano, EtOH, RT	1.12 minutos. (A)	379.3
Ejemplo 3-55	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(6-hidroxi-piridin-3-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.43 minutos. (B)	405

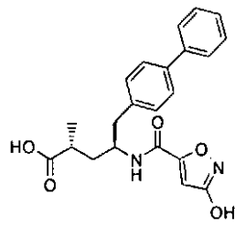
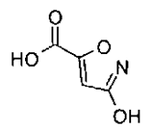
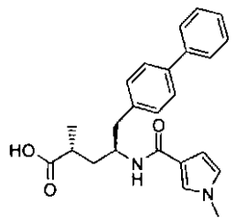
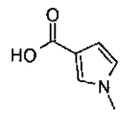
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-56	 ácido (2R,4S)-4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.61 minutos. (B)	429
Ejemplo 3-57	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(6-hidroxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.57 minutos. (B)	406
Ejemplo 3-58		 EDCI y	NaOH acuoso, EtOH,	1.19 minutos. (C)	378.3

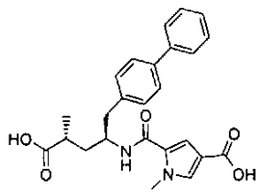
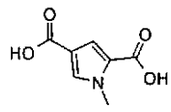
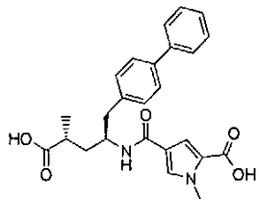
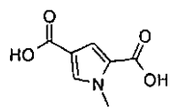
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	HOBt usados en lugar de HATU	50°C		
Ejemplo 3-59	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(1H-imidazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 EDCI y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.16 minutos. (C)	378.3
Ejemplo 3-60	 ácido 4-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-	 Interme-diario 27	NaOH acuoso, EtOH, RT	0.98 minutos. (C)	422.3

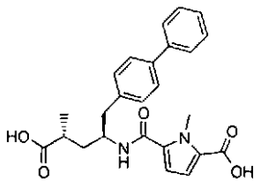
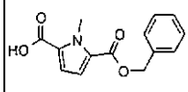
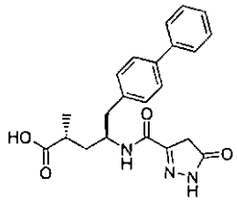
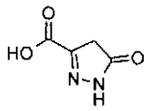
196

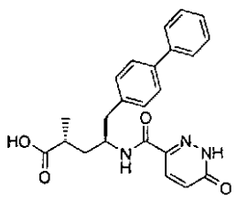
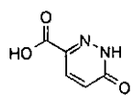
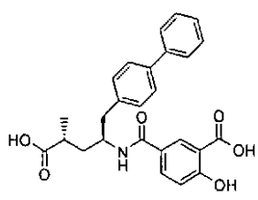
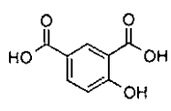
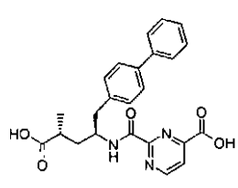
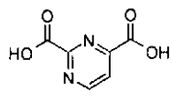
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carboxi-butil-carbamoil)-1H-imidazol-2-carboxílico				
Ejemplo 3-61	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.29 minutos. (C)	377.1
Ejemplo 3-62	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(oxazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.14 minutos. (C)	379.1

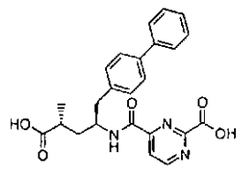
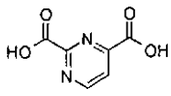
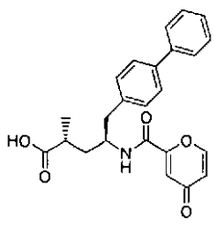
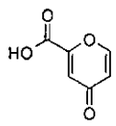
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-63	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico	 EDCI y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.10 minutos. (C)	379.2
Ejemplo 3-64	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 plus Intermediario 2	BCl_3, dicloro-metano. RT	1.18 minutos. (C)	379.3

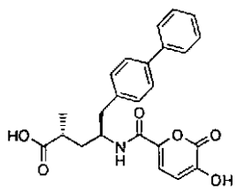
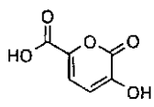
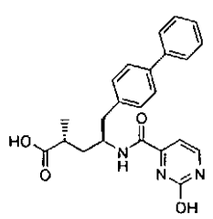
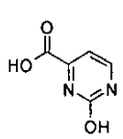
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-65	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 EDCI y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.22 minutos. (C)	395.2
Ejemplo 3-66	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.32 minutos. (C)	392.1

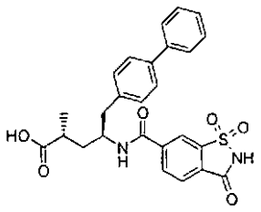
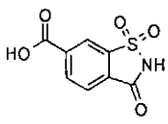
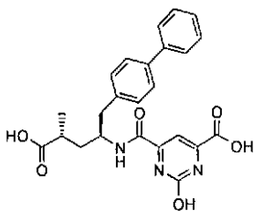
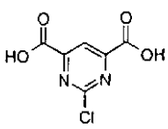
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-67	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	 EDCI y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	0.93 minutos. (C)	436.3
Ejemplo 3-68	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	 EDCI y HOBt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, EtOH, 50°C	0.97 minutos. (C)	436.3

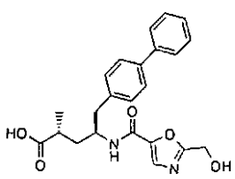
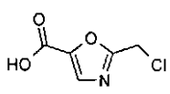
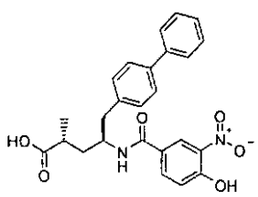
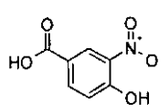
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-69	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.05 minutos. (C)	435.3
Ejemplo 3-70	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.10 minutos. (C)	394.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-71	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.10 minutos. (C)	406.1
Ejemplo 3-72	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil)-6-hidroxi-isoftalámico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.10 minutos. (C)	448.3
Ejemplo 3-73			NaOH acuoso, EtOH, RT	1.19 minutos. (C)	434.1

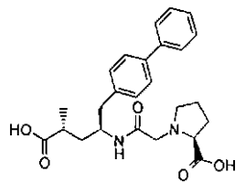
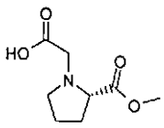
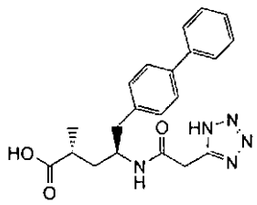
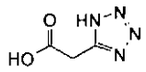
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido 2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico				
Ejemplo 3-74	 ácido 4-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirimidin-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.96 minutos. (C)	434.3
Ejemplo 3-75	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-	 más Interme-diario 2	BCl_3, dicloro-metano. RT	1.21 minutos. (C)	406.1

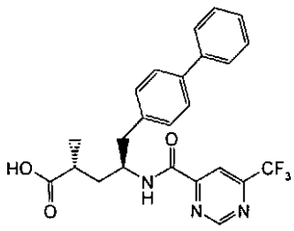
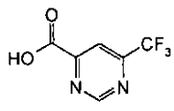
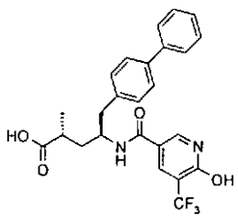
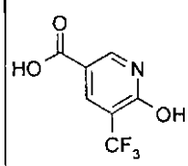
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	[(4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-pentanoico				
Ejemplo 3-76	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	 más Interme-diario 2	BCl_3, dicloro-metano. RT	1.13 minutos. (C)	422.1
Ejemplo 3-77	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(2-		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.20 minutos. (C)	406.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	hidroxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 3-78	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1H-1-benzo-[d]-isotiazol-6-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.10 minutos. (C)	493.1
Ejemplo 3-79	 ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.04 minutos. (C)	450.3

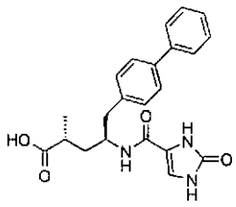
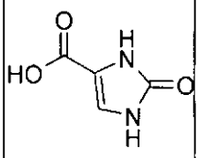
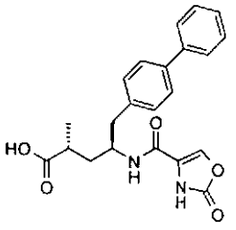
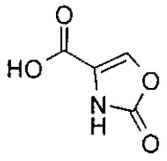
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carboxi-butil-carbamoil)-2-hidroxi-pirimidin-4-carboxílico				
Ejemplo 3-80	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(2-hidroxi-metil-oxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, tetra-hidro-furano, RT	1.30 minutos. (C)	409.4
Ejemplo 3-81	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-3-nitro-benzoil-amino)-2-		NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.28 minutos. (C)	449.0

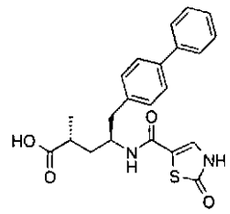
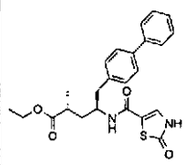
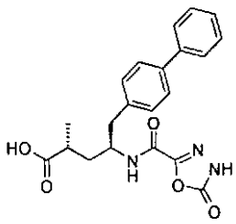
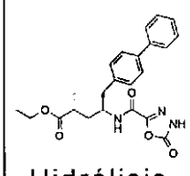
201

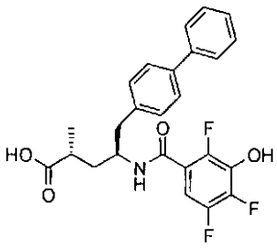
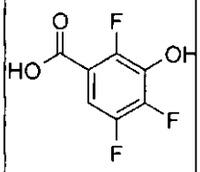
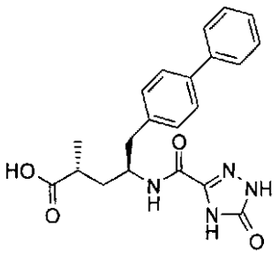
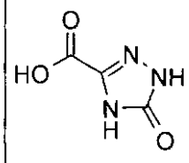
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	metil-pentanoico				
Ejemplo 3-83	 ácido (S)-1-[((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-metil]-pirrolidin-2-carboxílico		NaOH acuoso, tetra-hidro-furano, RT	1.05 minutos. (C)	439.2
Ejemplo 3-84	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(2-1H-tetrazol-5-il-acetil-amino)-pentanoico	 BOP-Cl en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	0.70 minutos. (D)	394.0

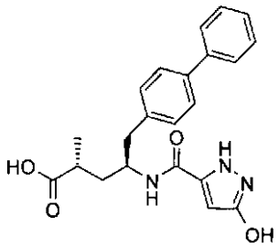
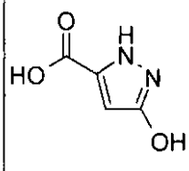
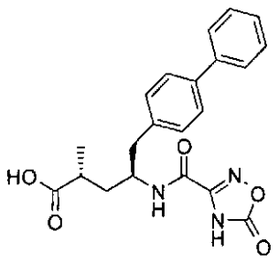
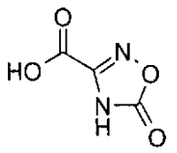
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-85	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(6-trifluoro-metil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-pentanoico		NaOH acuoso, MeOH, RT	1.38 minutos. (D)	458.1
Ejemplo 3-86	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-nicotinamido)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, MeOH, RT	1.62 minutos. (B)	473.1

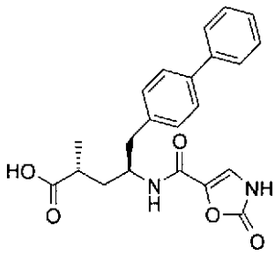
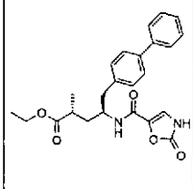
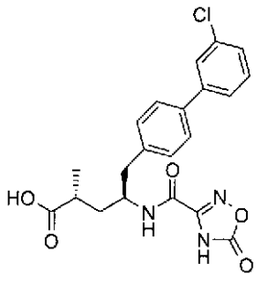
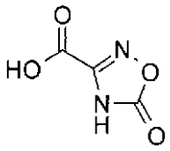
202

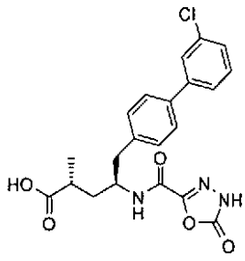
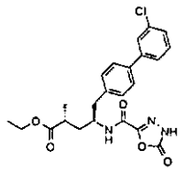
Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-87	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamido)-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.50 minutos. (B)	394.2
Ejemplo 3-89	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-4-carboxamido)-pentanoico		NaOH acuoso, MeOH, RT	1.62 minutos. (B)	395.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-90	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-tiazol-5-carboxamido)-pentanoico	 Hidrólisis del Ejemplo 56-1	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.65 minutos. (B)	411.2
Ejemplo 3-91	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoico	 Hidrólisis del Ejemplo 57-1	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.63 minutos. (B)	396.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-92	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2,4,5-trifluoro-3-hidroxi-benzamido)-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.60 minutos. (B)	458.1
Ejemplo 3-93	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.48 minutos. (B)	395.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-94	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.66 minutos. (B)	394.3
Ejemplo 3-95	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-pentanoico	 Interme-diario 35	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.83 minutos. (B)	396.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-96	 ácido (2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamido)-pentanoico	 Hidrólisis del Ejemplo 58-1	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.72 minutos. (B)	395.2
Ejemplo 3-97	 ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-	 Interme-diario 35	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.64 minutos. (B)	430.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	carboxamido)-pentanoico				
Ejemplo 3-98	 ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoico	 Hidrólisis del Ejemplo 59-1	NaOH acuoso, MeOH, RT	1.60 minutos. (B)	430.1

Ejemplo 3-2: ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 1.28 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.67 (m, 1H),

2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.47 (M, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.7 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Ejemplo 3-3: ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ ppm 1.36 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 5H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 4.48 (M, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 2H), 7.80 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.87 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Ejemplo 3-4: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (dd, J=8.84 Hz, 8.72 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=5.43 Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.72(d, J=5.81 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=6.32 Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.09 Hz, 1H), 8.53 (d, J=6.32 Hz, 2H).

Ejemplo 3-5: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.01 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.66 (dd, J=7.33 Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.73(dd, J=5.81 Hz, 5.61 Hz, 1H), 2.99 (t, J=7.20 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Ejemplo 3-6: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.18 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (dd, J=5.43 Hz,

1H), 4.28 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.57 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.22 Hz, 1H).

Ejemplo 3-9: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 d, J=7.45 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.58 Hz, 1H).

Ejemplo 3-10: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=6.32 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-11: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=5.68 Hz, 5.81 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.08 Hz, 3H), 7.59 (d, J=7.33 Hz, 2H).

Ejemplo 3-12: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 3-13: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.19 (d, J=3.66 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Ejemplo 3-14: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.71 (d, J=3.92 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.92 Hz, 1H).

Ejemplo 3-15: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 3-16: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.80 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.15 (q, 2H), 6.47 (d, J=9.47 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.44 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-17: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H),

7.63 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.46 Hz, 1H), 12.04 (s, amplia, 1H), 12.84 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 3-18: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.98-8.07 (m, 3H).

Ejemplo 3-19: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18-8.26 (m, 3H), 9.02 (d, J=9.22 Hz, 1H).

Ejemplo 3-20: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.32 (m,1H), 8.57 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-21: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.71 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 3H).

Ejemplo 3-22: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d,

J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Ejemplo 3-23: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Ejemplo 3-24: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.88 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.14 (dd, J=14.02 Hz, 2H).

Ejemplo 3-25: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.21 Hz, 8.34 Hz, 2H), 8.60 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.02 (m, 2H), 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 3-26: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), (7.90 m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.83 (d, J=4.42 Hz, 1H).

Ejemplo 3-27: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t,

2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.93 Hz, 1H).

Ejemplo 3-28: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-29: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 3-30: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-31: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.72,1H).

Ejemplo 3-32: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.85 (dd, J=7.45 Hz, 6.19 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=7.96 Hz, 8.08 Hz, 1H), 4.32

(m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.03 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 14.16 (s, 1H).

Ejemplo 3-33: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (dd, J=6.06 Hz, 6.06 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=7.83 Hz, 7.96 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1.26 Hz, 1H), 8.91 (d, J=9.35 Hz, 1H), 9.03 (d, J=5.05 Hz, 1H), 9.34 (d, J=1.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

Ejemplo 3-34: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.45 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.83 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.10 (m, 1H).

Ejemplo 3-36: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.87 (d, J=8.49 Hz, 1H).

Ejemplo 3-37: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H),

9.92 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 3-38: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-39: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 3-40: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.54 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.82 (d, J=7.83 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H).

Ejemplo 3-41: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53 (m, 7H), 1.96 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=6.95 Hz, 6.06 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H).

Ejemplo 3-42: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.07, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (dd, J=8.21 Hz, 8.21 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=6.19 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=6.95 Hz, 7.83 Hz, 1H), 2.81

(m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

Ejemplo 3-43: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.09 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.15 (dd, J=7.96 Hz, 7.96 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=6.44 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

Ejemplo 3-44: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.19 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.62 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 (dd, J=14.20, 5.90 Hz, 2 H) 4.49 - 4.61 (m, 1 H) 6.63 (dd, J=8.10, 4.50 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=8.20, 1.80 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.56 (t, J=8.10 Hz, 4 H) 7.75 (dt, J=8.53, 2.15 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-45: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.17 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.61 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 1 H) 2.80 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 - 4.40 (m, 1 H) 6.53 - 6.60 (m, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.19 - 7.38 (m, 6 H) 7.43 - 7.55 (m, 4 H).

Ejemplo 3-46: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.83 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 3-47: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.28(d, J=8.34, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.05-8.45 (m, amplia, 1H).

Ejemplo 3-48: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Ejemplo 3-49: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.51 - 2.63 (m, 4 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 8.94 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-50: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.00 (s, amplia, 2H).

Ejemplo 3-51: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 - 1.66 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 6.79-6.81 (dd, J=1.26 Hz, 1.52 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58

(m, 2H).

Ejemplo 3-52: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 - 1.68 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.91-2.93 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.68-6.69 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H).

Ejemplo 3-53: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 – 1.56 (m, 1H), 1.83 – 1.90 (m, 1H), 2.41 – 2.51 (m, 1H), 2.80 (A de AB, J = 14.5 Hz, 1H), 2.81 (B de AB, J = 14.5 Hz, 1 H) 4.14 – 4.23 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.35 (m, 1H) 7.42 – 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.65 (m, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.65 (br s, 2 H) 12.04 (br s, 1 H).

Ejemplo 3-54: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.09 (s, amplia, 0.35H), 8.33 (s, amplia, 0.5H), 8.61-8.81 (m, 2H), 12.04 (s, amplia, 1h), 14.42 (s, amplia, 0.45 H), 14.88 (s, amplia, 0.35 H).

Ejemplo 3-55: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.50 - 2.65 (m, 1 H) 2.83 - 2.97 (m, 2 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 6.51 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H).

Ejemplo 3-56: ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 1.17 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.74 (ddd, J=14.24, 10.77, 3.66 Hz, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 1 H) 7.22 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 7.56 - 7.64 (m, 4 H) 7.85 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-57: ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.64 - 1.69 (m, 2 H) 2.43 - 2.50 (m, 1 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.88 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 4 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 - 7.54 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 8.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-58: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.37 (d, J=9.35 Hz, 1H).

Ejemplo 3-59: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.79 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 3-60: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H),

7.67 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, J=9.09 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H).

Ejemplo 3-61: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 6.45-6.46 (q, J=2.53 Hz, 4.29 Hz, 1H), 6.71-6.73 (q, J=2.27 Hz, 4.45 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).

Ejemplo 3-62: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.62 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.77, 9.47, 4.04 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.16 - 4.31 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 8.15 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.01 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-63: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H).

Ejemplo 3-64: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.58 (ddd, J=13.89, 9.73, 4.17 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.29 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 (dt, J=3.73, 1.80 Hz, 0 H) 2.77 - 2.94 (m, 2 H) 4.19 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 8.71 (d,

J=2.02 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-65: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.66 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.66 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 3-66: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.59 (ddd, J=14.02, 9.98, 4.55 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 - 2.82 (m, 1 H) 2.89 (dd, J=13.64, 7.58 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.23 (dd, J=9.60, 7.07 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-67: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 3-68: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.14 (d, J=9.09 Hz, 1H).

Ejemplo 3-69: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.43-

2.47 (m, 1H), 2.80-2.81 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.59-6.60 (d, J=4.04 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=4.04 Hz, 1H), 7.28-7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.12-8.14 (d, J=8.84 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)

Ejemplo 3-70: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.64, 9.47, 4.17 Hz, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 2 H) 4.18 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.97 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-71: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.56 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 2.74 - 2.96 (m, 2 H) 4.15 - 4.29 (m, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 7.75 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-72: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.99-7.01 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.94-7.97 (dd, J=2.27 Hz, 1H), 8.25-8.27 (d, J=8.34 Hz, 1H), 8.31-8.32 (d, J=2.27 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 12.02 (s, 1H).

Ejemplo 3-73: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.19-1.21 (d, J=7.33 Hz, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.98-3.00 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 6 H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.18-8.19 (d, J=4.80 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=4.80, 1H).

Ejemplo 3-74: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.41-7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.07-8.08 (d, J=5.05 Hz, 1H), 8.94-8.96 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.18-9.19 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.58 (s, 1H).

Ejemplo 3-75: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, 4 H) 1.51 - 1.69 (m, 1 H) 1.87 (ddd, J=13.83, 9.66, 4.04 Hz, 1 H) 2.43 (ddd, J=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 2 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 1 H) 6.42 (dd, J=5.81, 2.53 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 8.22 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 12.07 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-76: ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.06 Hz, 3 H) 1.62 (s, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 6.71 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=7.52 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.16 Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.57 (d, *J*=7.98 Hz, 2 H) 7.64 (s, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H).

Ejemplo 3-77: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-

1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.27(d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, J= 8.34 Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.63-8.65 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

Ejemplo 3-78: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.61 (ddd, J=14.02, 10.11, 4.42 Hz, 1 H) 1.90 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.86 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 4.23 - 4.32 (m, 2 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.96 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.64 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-79: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.16-1.18 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 5H), 8.61-8.63 (d, J=9.53, 1H).

Ejemplo 3-80: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H).

Ejemplo 3-81: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.89

(m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.98 (dd, J=8.59 y 2.27, 1H), 8.34 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.27 Hz, 1H), 11.57 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 3-83: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 2 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 2.43 (td, J=4.74, 2.65 Hz, 1 H) 2.70 (dd, J=13.39, 7.33 Hz, 1 H) 2.75 - 2.85 (m, 1 H) 3.04 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 3.96 - 4.10 (m, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 8.36 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-84: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.78 - 1.87 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 2.73 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 2 H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-85: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.86 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 9.11 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 12.01 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-86: ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) *δ ppm*

1.04 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.56 (ddd, *J*=14.1, 10.7, 3.7 Hz, 1 H), 2.38 - 2.54 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 3 H), 4.18 - 4.35 (m, 1 H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.26 (dt, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.97 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-87: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.44 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1 H), 1.85 (ddd, *J*=13.6, 9.4, 4.0 Hz, 1 H), 2.42 (ddd, *J*=9.3, 7.1, 4.6 Hz, 1 H), 2.78 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 4.02 - 4.19 (m, 1 H), 7.00 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 7.61 - 7.71 (m, 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H), 12.03 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-89: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.48 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 4.6 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, *J*=13.8, 9.6, 4.2 Hz, 1 H), 2.43 (ddd, *J*=9.4, 7.0, 4.6 Hz, 1 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.98 - 4.22 (m, 1 H), 7.27 (m, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.34 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (m, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 12.04 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-90: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H),1.63 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J*=9.7, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.22-4.39 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1H).

Ejemplo 3-91: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d,

J=7.1 Hz, 3H), 1.68 (ddd, *J*=14.2, 10.4, 4.2 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.88 (dd, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 2H).

Ejemplo 3-92: ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ *ppm* 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=14.2, 10.5, 3.9 Hz, 1 H) 1.86 - 1.92 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 4.21 - 4.37 (m, 1 H) 6.84 (dd, *J*=8.5, 5.4 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, *J*=10.7, 8.5, 6.1 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H)

Ejemplo 3-93: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.49 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, *J*=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 (ddd, *J*=10.6, 6.9, 4.0 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 4.24 - 4.50 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H)

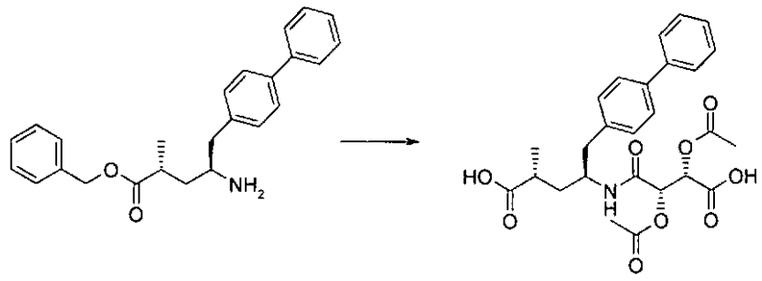
Ejemplo 3-94: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.53 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.7, 9.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, *J*=9.2, 7.1, 4.7 Hz, 1 H) 2.75 - 2.90 (m, 2 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-95: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 2.00 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.86 - 2.91 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H)

7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H)

Ejemplo 3-96: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.75 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 4.06 - 4.24 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.24 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

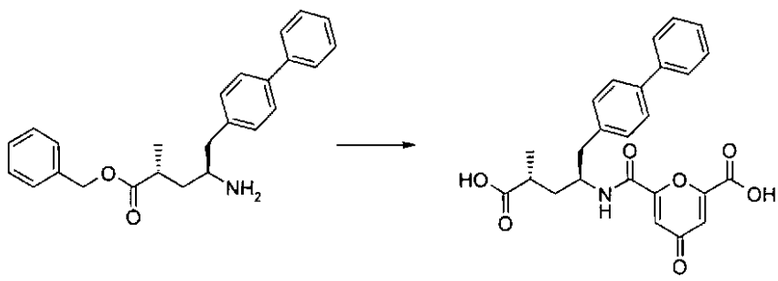
Ejemplo 4-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-((2S,3S)-2,3-diacetoxi-3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoico



Una solución de clorhidrato de bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (100 miligramos, 0.287 milimoles), y (3S,4S)-4-acetoxi-2,5-dioxo-tetrahidrofuran-3-il-éster del ácido acético (0.431 milimoles) en 1:1 de cloruro de metileno/piridina (1.4 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Los solventes se remueven bajo presión reducida, y el residuo obtenido se utiliza directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

En seguida, una solución del bencil-éster en acetato de etilo se hidrogena a 1 atmósfera sobre Pd/C al 10 por ciento durante 18 horas. Se agrega metanol, y el catalizador se filtra a través de Celite. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-((2S,3S)-2,3-diacetoxi-3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 0.95 minutos (condición A); MS 500.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.70 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.38 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.72 Hz, 1H).

Ejemplo 5-1: Síntesis de ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico



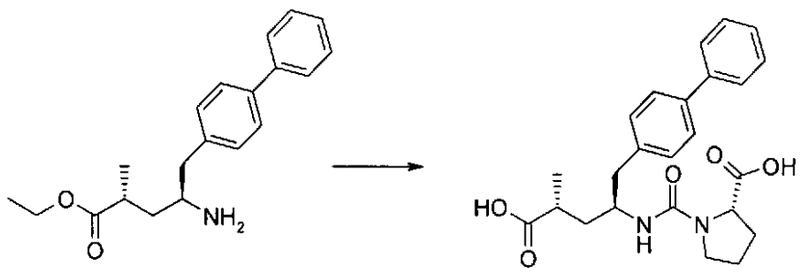
A una solución del ácido 4-oxo-4H-piran-2,6-dicarboxílico (99 miligramos. 0.535 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mili-litros), se le agregan HOBt (98 miligramos. 0.643 milimoles), y 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (123 miligramos, 0.643

milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le agregan entonces clorhidrato de bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (200 miligramos, 0.535 milimoles), y trietil-amina (0.224 mililitros, 1.61 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el producto del ácido 6-((1S,3R)-3-benciloxi-carbonil-1-bifenil-4-il-metil-butil-carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico. MS 540.2 (M+1).

En seguida, a una solución del ácido 6-((1S,3R)-3-benciloxi-carbonil-1-bifenil-4-il-metil-butil-carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (100 miligramos, 0.185 milimoles) en cloruro de metileno (5 mililitros), se le agrega BCl_3 (65.1 miligramos, 0.556 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se acidifica a un pH de 2 a 3 con HCl acuoso 1M, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el producto. Las fracciones apropiadas se liofilizan para

proporcionar el ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico. MS 450.1 (M+1); ^{1}H-RMN (400 Hz, DMSO-d_6); δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.08 Hz, 6.57 Hz, 3H), 7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.61 (d, J=8.72 Hz, 1H).

Ejemplo 6-1: Síntesis de ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico



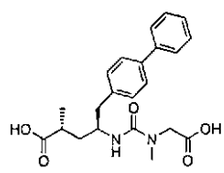
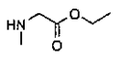
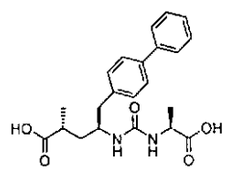
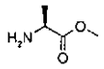
A una mezcla vigorosamente agitada de 1:1 de cloruro de metileno/$NaHCO_3$ acuoso al 8 por ciento (30 mililitros) a 0°C, se le agrega trifosgeno (114 miligramos, 0.384 milimoles). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 5 minutos, se agrega clorhidrato del etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (400 miligramos, 1.15 milimoles), y la agitación se continúa durante 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico.

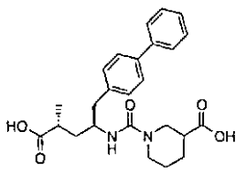
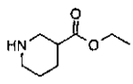
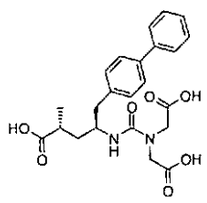
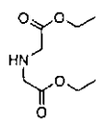
En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-

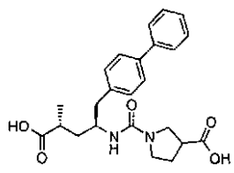
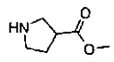
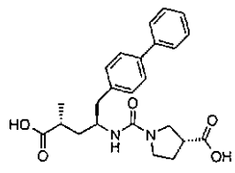
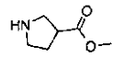
bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico (1.15 milimoles) en cloruro de metileno (10 mililitros), se le agregan el metil-éster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (1.15 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (2.3 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lava con HCl acuoso 1M, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando hexano/cloruro de metileno para eluir el producto.

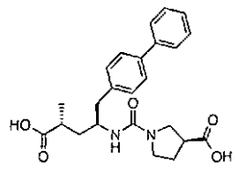
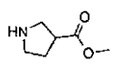
En seguida, a una solución del residuo obtenido (0.287 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (2 mililitros, 6.97 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y se lava con HCl acuoso 1M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico. HPLC - Tiempo de retención: 0.97 minutos (condición A); MS 425.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.84 (m,1H), 6.00 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 6-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 6-2	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-metil-3-metil-ureido)-2-metil-pentanoico	 Trietil-amina en lugar de di-isopropil-etil-amina	NaOH acuoso, EtOH, RT	0.94 minutos. (A)	399.3
Ejemplo 6-3	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-((S)-1-carboxi-etil)-ureido]-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.98 minutos. (A)	399.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 6-4	 ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-piperidin-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.15 minutos. (A)	439.3
Ejemplo 6-5	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,3-bis-carboxi-metil-ureido)-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.90 minutos. (A)	443.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 6-6	 ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirrolidin-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.98 minutos. (A)	425.3
Ejemplo 6-7	 ácido (R)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirrolidin-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.16 minutos. (A)	425.2

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 6-8	 ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirrolidin-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 50°C	1.17 minutos. (A)	425.2

Ejemplo 6-2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H).

Ejemplo 6-3: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.20 (d, J=7.20, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (m,1H), 4.06 (m, 1H), 5.99 (d, J=8.46 Hz, 1H), 6.07 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Ejemplo 6-4: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.28 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H).

Ejemplo 6-5: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 3.83 (m,1H), 3.96 (m, 4H), 6.33 (d, J=7.96 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

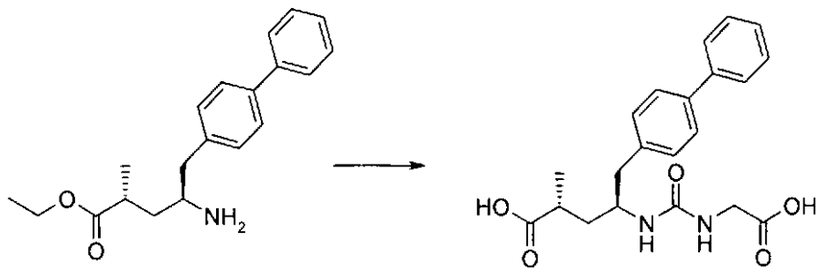
Ejemplo 6-6: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.03 (m,1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.46 (m,3H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Ejemplo 6-7: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m,1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Ejemplo 6-8: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.45

(m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m,1H), 3.20 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Ejemplo 7-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-metil-ureido)-2-metil-pentanoico

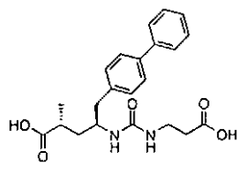
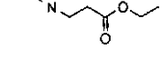


A una mezcla de clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (50 miligramos, 0.161 milimoles) y etil-éster del ácido isocianato-acético (0.161 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (8 mililitros), se le agrega piridina (0.161 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el producto de éster. Éste se utiliza en la siguiente reacción de hidrólisis.

En seguida, a una solución del residuo obtenido (0.287 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (2 mililitros, 6.97 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo,

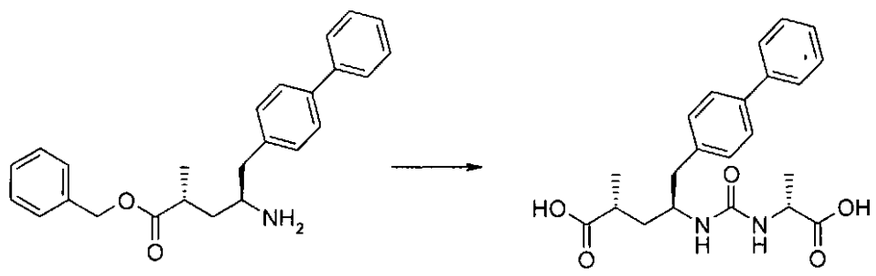
y se lava con HCl acuoso 1M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido (S)-1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico. HPLC - Tiempo de retención: 0.91 minutos (condición A); MS 385.4 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.15 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.32 Hz, 2H), 3.85 (d, J=1.89Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 7-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 7-2	 ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-carboxi-etil)-ureido]-2-metil-pentanoico		NaOH acuoso, EtOH, RT	0.98 minutos. (A)	399.4

Ejemplo 7-2: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.39 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

Ejemplo 8-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-((R)-1-carboxi-etil)-ureido]-2-metil-pentanoico



A una mezcla vigorosamente agitada de 1:1 de cloruro de metileno/$NaHCO_3$ acuoso al 8 por ciento (30 mililitros) a 0°C, se le agrega trifosgeno. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 5 minutos, se agrega clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (400 miligramos, 1.15 milimoles), y la agitación se continúa durante 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico.

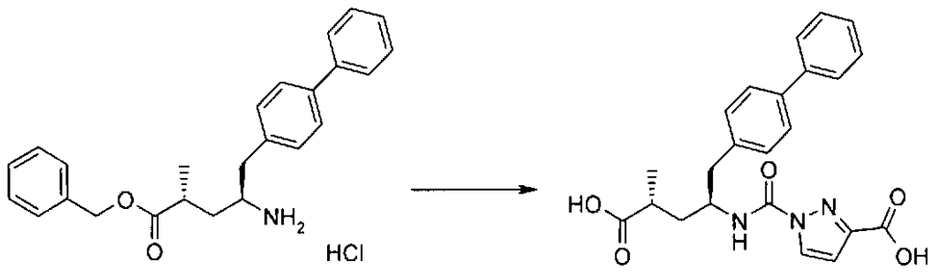
En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico (1.15 milimoles) en

cloruro de metileno (10 mililitros), se le agregan bencil-éster del ácido (R)-2-amino-propiónico (1.15 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (2.3 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lava con HCl acuoso 1M, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando hexano/cloruro de metileno para eluir el producto.

En seguida, una solución del bencil-éster en acetato de etilo se hidrogena a 1 atmósfera sobre Pd/C al 10 por ciento durante 18 horas. Se agrega metanol, y el catalizador se filtra a través de Celite. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-((R)-1-carboxi-etil)-ureido]-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 0.94 minutos (condición A); MS 399.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.23 (d, J=7.20, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.19 Hz, 2H), 3.78 (m,1H), 4.08 (m, 1H), 5.98 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.07 (d, amplia, J=6.44 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

Ejemplo 9-1: Síntesis de ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico

222



A una mezcla vigorosamente agitada de 1:1 de cloruro de metileno/$NaHCO_3$ acuoso al 8 por ciento (6 mililitros) a 0°C, se le agrega trifosgeno (18 miligramos, 0.061 milimoles). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 5 minutos, se agrega clorhidrato de bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (75 miligramos, 0.183 milimoles), y la agitación se continúa durante 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico.

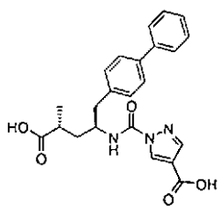
En seguida, a una solución del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (20.5 miligramos, 0.183 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), se le agrega di-isopropil-etil-amina (0.032 mililitros, 0.183 milimoles). Después de 15 minutos, se agrega por goteo una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico anterior en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se purifica mediante HPLC de preparación

utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona el ácido 1-((1S,3R)-3-benciloxi-carbonil-1-bifenil-4-il-metil-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

En seguida, una solución del ácido 1-((1S,3R)-3-benciloxi-carbonil-1-bifenil-4-il-metil-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (60 miligramos, 0.117 milimoles) en EtOAc (10 mililitros) se hidrogena sobre Pd/C al 10 por ciento (40 miligramos) a 1 atmósfera durante 5 horas. El catalizador se filtra a través de Celite, y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona el ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico. HPLC - Tiempo de retención: 0.96 minutos (condición A); MS 422.0 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.84 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.78 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.09 Hz, 1H).

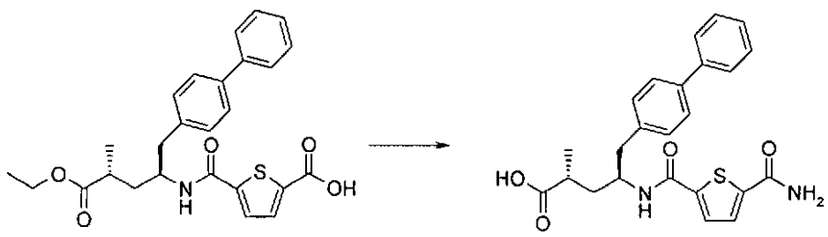
Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 9-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

223

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 9-2	 ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico	ácido 1H-pirazol-4-carboxílico usado en lugar del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico	Pd/C al 10 por ciento, 1 atm, H_2, EtOAc	1.32 minutos. (A)	422.2

Ejemplo 9-2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, J=9.09 Hz, 1H).

Ejemplo 10-1: Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



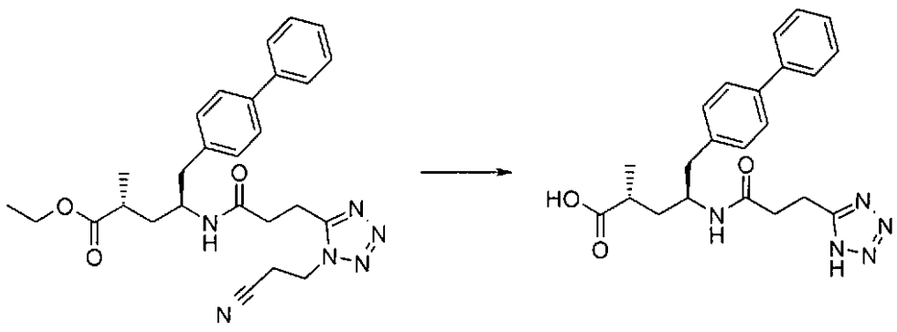
A una solución del ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-tiofen-2-carboxílico (115 miligramos, 0.247 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro) a 0°C, se le agrega di-isopropil-etil-amina (63.8 miligramos, 0.494 milimoles), seguida por la adición por goteo de una solución de cloroformato de isobutilo (33.7 miligramos, 0.247 milimoles) en tetrahidrofurano (0.1 mililitros). La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos, y entonces se agrega hidróxido de amonio (0.3 mililitros de una solución 14.8M). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y entonces se agrega HCl acuoso 1M (3 mililitros). La mayor parte del tetrahidrofurano se remueve bajo presión reducida, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico. MS 465.3 (M+1).

En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (115 miligramos, 0.248 milimoles) en etanol (8 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (0.866 mililitros, 0.866 milimoles), y la mezcla se agita a 50°C durante 3.5 horas. El etanol se remueve bajo presión reducida, y se agrega agua al residuo. La solución resultante se acidifica con HCl acuoso 1M, y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El sólido se purifica mediante HPLC de preparación utilizando el 50 por ciento de MeCN/agua para eluir el producto. Las fracciones apropiadas se liofilizan, para dar el

224

ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carbamoil-tiofen-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico. MS 437.2 (M+1); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6); δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H), 12.07 (s, amplia, 1H).

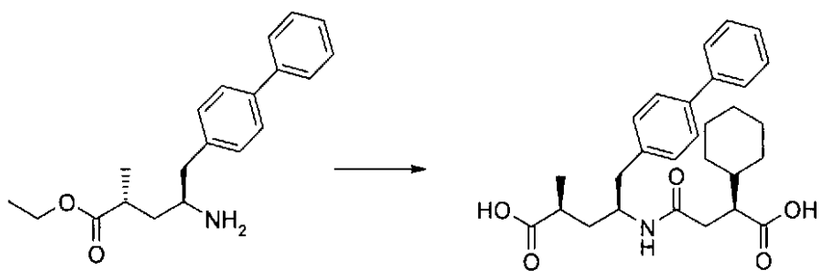
Ejemplo 11-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(3-1H-tetrazol-5-il-propionil-amino)-pentanoico



A una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionil-amino}-2-metil-pentanoico (32 miligramos, 0.065 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro), se le agrega DBU (24 miligramos, 0.164 milimoles). Después de agitar durante 3 horas, se agrega DBU adicional (24 miligramos, 0.146 milimoles). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con dicloro-metano y se lava con NH_4Cl acuoso saturado . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se disuelve en metanol, y se trata con NaOH acuoso 2M. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de

reacción se diluye con acetato de etilo, y se acidifica con HCl acuoso 1M. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC en fase inversa (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento-H_2O / MeCN), para dar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(3-1H-tetrazol-5-il-propionil-amino)-pentanoico (14 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: 1.17 minutos (condición C); MS 408.0 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.34 (ddd, J=4.80, 10.11, 14.91Hz, 1H), 1.78 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.68 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.03 (dd, J=7.58, 7.58Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=9.09Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.34Hz, 1H), 11.99 (bs, 1H).

Ejemplo 12-1: Síntesis de ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-((S)-3-carboxi-3-ciclohexil-propionil-amino)-2-metil-pentanoico

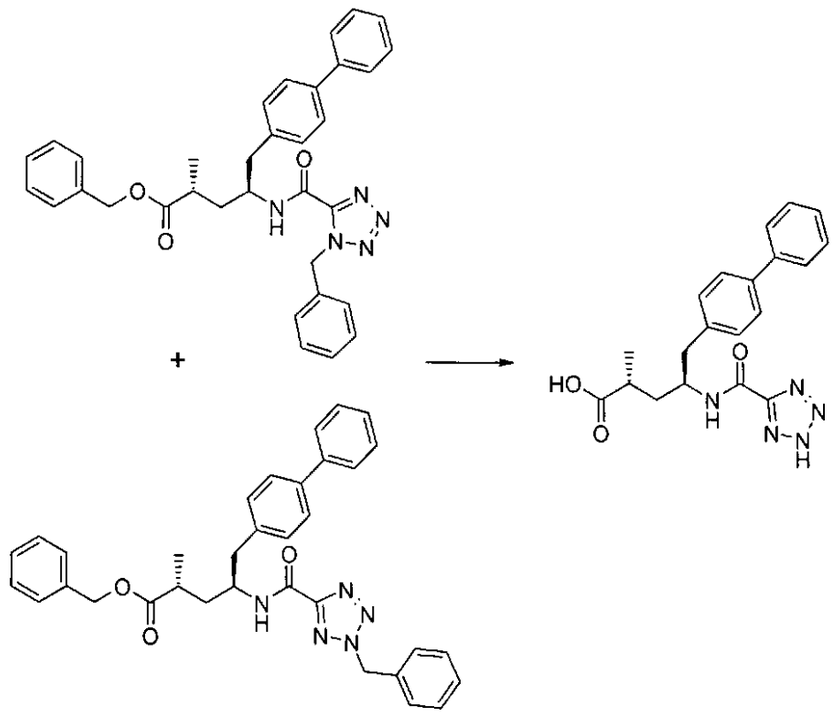


A una solución del 1-metil-éster del ácido (S)-2-ciclohexil-succínico (0.144 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros),

se le agrega HATU (0.216 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregan clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (0.144 milimoles), y trietil-amina (0.359 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y la mezcla se lava con HCl acuoso 1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el producto de éster, el cual se utiliza directamente en la siguiente reacción de hidrólisis.

En seguida, a una solución del producto de éster obtenido (0.287 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (2 mililitros, 6.97 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y se lava con HCl acuoso 1M, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica, y los diaestereómeros se separan, mediante HPLC de preparación, utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan, para proporcionar el ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-((S)-3-carboxi-3-ciclohexil-propionil-amino)-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.21 minutos (condición A); MS 466.4 (M+1).

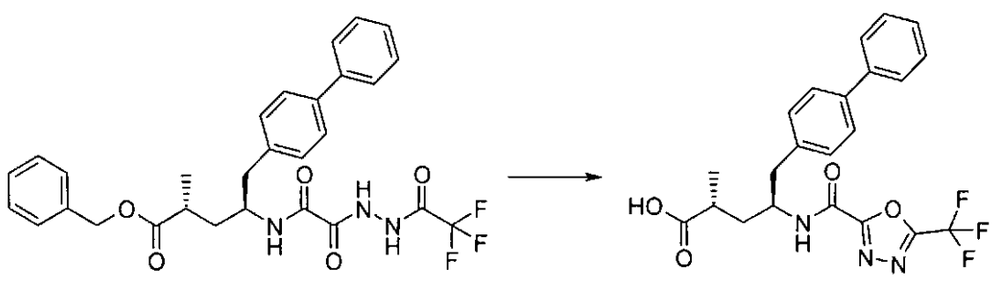
Ejemplo 13-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico



Una mezcla del bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y el bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (126 miligramos, 0.225 milimoles) en metanol, se hidrogena con Pd/C al 10 por ciento durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC en fase inversa para dar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.16 minutos (condición D); MS 380.0 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=10.23Hz, 2H), 7.61-7.64 (2H, m), 9.16 (d, J=9.09Hz, 1H),

12.03, (s, 1H).

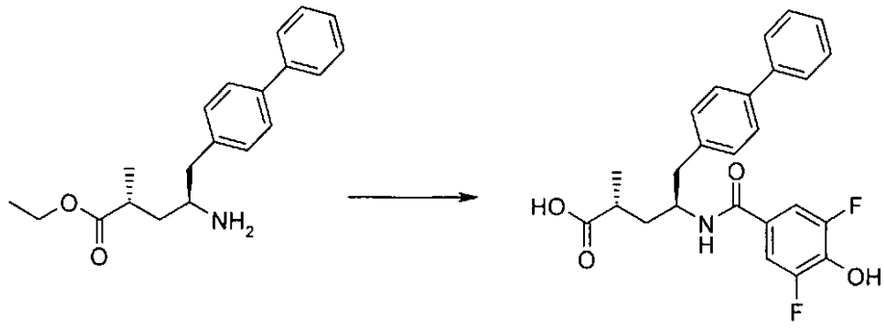
Ejemplo 14-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-trifluoro-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carbonil)-amino]-pentanoico



A una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazino]-acetil-amino}-pentanoico (177 miligramos, 0.319 milimoles) en tetra-hidrofurano (10 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega reactivo de Burgess (304 miligramos, 1.274 milimoles). La reacción se lleva a cabo en un reactor de microondas a 130°C durante 30 minutos. La reacción se apaga con salmuera, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentra y se purifica mediante HPLC en fase inversa [del 70 por ciento al 85 por ciento de acetonitrilo-H_2O (que contiene ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)], para dar el bencil-éster del compuesto del título. El intermediario de bencil-éster obtenido se disuelve en metanol (4 mililitros), y se hidrogena con Pd/C al 10 por ciento a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC en fase inversa [del 45 por ciento al 70 por ciento de acetonitrilo-H_2O (que contiene ácido trifluoro-acético al 0.1 por

ciento)], para dar el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(5-trifluoro-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-carbonil)-amino]-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.38 minutos (condición D); MS 448 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, *J*=13.9, 6.1 Hz, 1 H), 2.92 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 9.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 12.05 (br. s., 1 H).

Ejemplo 15-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico



A una solución de la sal de clorhidrato del etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (200 miligramos, 0.58 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros), y dimetil-formamida (2 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega ácido 3,5-difluoro-4-metoxi-benzoico (108 miligramos, 0.58 milimoles), seguido por una adición de trietil-amina (0.32 mililitros, 2.3 milimoles), y HATU (262 miligramos, 0.69 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y se apaga con $NaHCO_3$ saturado, y se

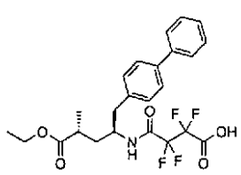
diluye en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El material obtenido se purifica mediante placas de cromatografía de capa delgada de preparación en gel de sílice (eluyente: EtOAc/heptano = 3/2), para dar 265 miligramos del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico.

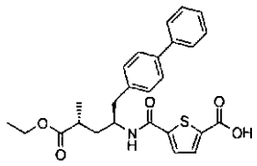
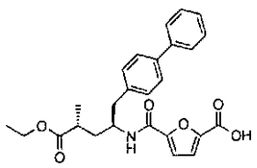
En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico (125 miligramos, 0.260 milimoles) en dicloro-metano (2.6 mililitros) se le agrega lentamente BBr_3 (2.60 mililitros, 2.60 milimoles) bajo nitrógeno. La reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se apaga con MeOH, se diluye con EtOAc, se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra bajo presión reducida. El material obtenido se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación en gel de sílice (metanol al 7 por ciento en dicloro-metano), para dar 100 miligramos del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico.

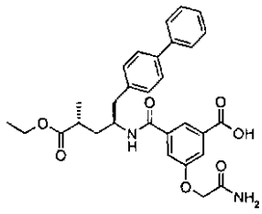
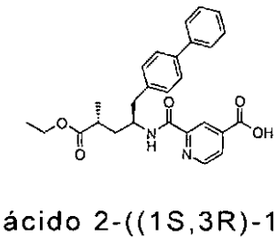
En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico (30 miligramos, 0.064 milimoles) en metanol (2 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega NaOH acuoso 1M (4 mililitros, 4.0 milimoles). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se apaga con HCl acuoso 1M (4 mililitros, 4.0 milimoles). La mezcla se

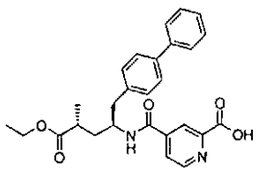
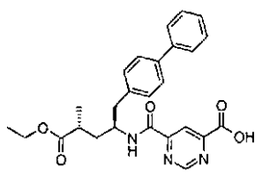
concentra bajo presión reducida, y se filtra para remover la sal de NaCl. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación en gel de sílice (metanol al 7 por ciento en dicloro-metano), para dar 17.1 miligramos del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3,5-difluoro-4-hidroxi-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.56 minutos (condición B); MS 440 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, J=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 4.25 - 4.43 (m, 1 H) 6.49 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.49 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H).

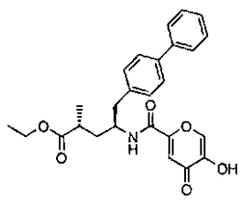
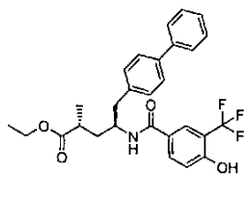
Los siguientes compuestos se preparan y se aíslan después de la reacción de acoplamiento y antes de la reacción de hidrólisis descritas en el ejemplo anterior:

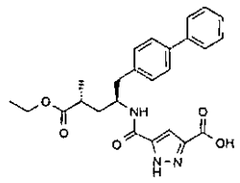
Ejemplo #	**Producto**	**Reacción de acoplamiento descrita en**	**HPLC-RT (condición)**	**MS (M+1)**
Ejemplo 16-1	 ácido 4-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-5-etoxi-4-metil-5-oxopentan-	Ejemplo 2-3	1.17 minutos. (A)	484.3

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	2-il-amino)-2,2,3,3-tetrafluoro-4-oxobutanoico			
Ejemplo 17-1	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-tiofen-2-carboxílico	Ejemplo 3-14	1.23 minutos. (A)	466.3
Ejemplo 18-1	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-furan-2-carboxílico	Ejemplo 3-13	1.11 minutos. (A)	450.3

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 19-1	 ácido N-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil)-5-carbamoil-metoxi-isoftalámico	Ejemplo 3-29	1.25 minutos. (A)	533.3
Ejemplo 20-1	 ácido 2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-isonicotínico	Ejemplo 3-27	1.56 minutos. (A)	461.2

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 21-1	 ácido 4-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-piridin-2-carboxílico	Ejemplo 3-26	1.47 minutos. (A)	461.2
Ejemplo 22-1	 ácido 6-((2S,4R)-1-(bifenil-4-il)-5-etoxi-4-metil-5-oxopentan-2-il-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico	Ejemplo 3-32	1.36 minutos. (A)	462.2

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 23-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	Ejemplo 3-31	1.55 minutos. (A)	450.2
Ejemplo 24-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(4-hidroxi-3-trifluoro-metil-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico	Ejemplo 3-38	1.66 minutos. (A)	500.3

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 25-1	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico	Ejemplo 3-47	1.53 minutos. (A)	450.0

Ejemplo 16-1: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.78 (dd, J=7.20 Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.90 (dd, J=6.57 Hz, 6.69 Hz, 1H), 4.06 (d, J-7.20 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=6.69 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=1.01 Hz, 1.26 Hz, 2H), 8.93 (d, J=8.72 Hz, 1H).

Ejemplo 18-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.19 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Ejemplo 19-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H).

Ejemplo 20-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.29 Hz, 1H).

Ejemplo 21-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.110 (t, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.46 Hz, 1H), 8.84 (d, J=4.93 Hz, 1H).

Ejemplo 22-1: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.18 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.98 (d, J=9.47 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

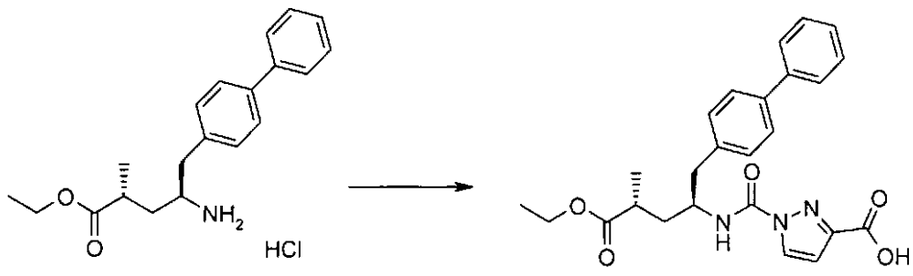
Ejemplo 23-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t,

1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.84,1H).

Ejemplo 24-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.59, 1H), 7.29(d, J=8.21, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.46 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

Ejemplo 25-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.18 (s, amplia, 1H), 7.28 (d, J=8.34, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.25 (d, amplia, J=8.34 Hz, 1H).

Ejemplo 26-1: Síntesis de ácido 1-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilico



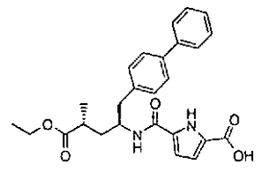
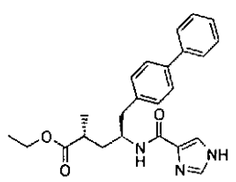
A una mezcla vigorosamente agitada de 1:1 de cloruro de metileno/$NaHCO_3$ acuoso al 8 por ciento (8 mililitros) a 0°C, se le agrega trifosgeno (28.4 miligramos, 0.096 milimoles). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 5 minutos, se agrega clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico

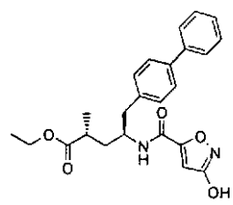
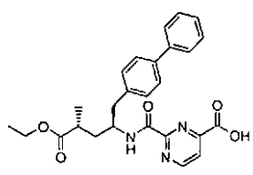
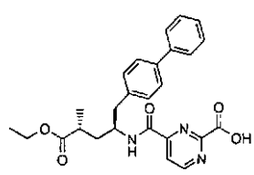
(100 miligramos, 0.287 milimoles), y la agitación se continúa durante 15 minutos. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico.

En seguida, a una solución del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (32.2 miligramos, 0.287 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), se le agrega di-isopropil-etil-amina (0.05 mililitros, 0.287 milimoles). Después de 15 minutos, se agrega por goteo una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-isocianato-2-metil-pentanoico anterior en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). La liofilización de las fracciones apropiadas proporciona el compuesto del título. HPLC - Tiempo de retención: 1.5 minutos (condición A); MS 450.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.86 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.85 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J-8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.22 Hz, 1H), 13.33 (s, amplia, 1H).

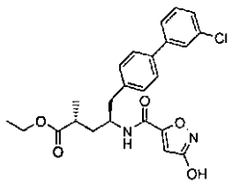
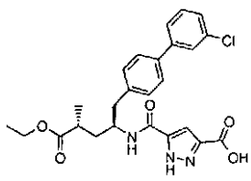
Los siguientes compuestos se preparan y se aíslan después de la reacción de acoplamiento y antes de la reacción de hidrólisis

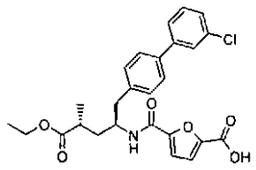
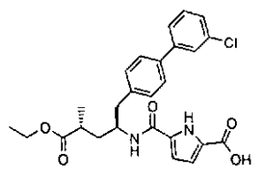
descritas en el Ejemplo 15-1:

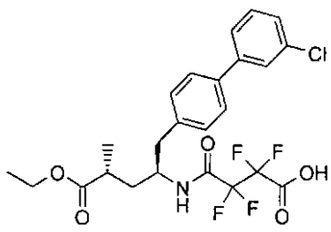
Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 27-1	 ácido 5-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-1H-pirrol-2-carboxílico	Ejemplo 3-52	1.18 minutos. (C)	449.4
Ejemplo 28-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(1H-imidazol-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	Ejemplo 3-59	1.33 minutos. (C)	406.4

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 29-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	Ejemplo 3-65	1.24 minutos. (C)	423.3
Ejemplo 30-1	 ácido 2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico	Ejemplo 3-73	1.22 minutos. (C)	462.4
Ejemplo 31-1		Ejemplo 3-74	1.18 minutos. (C)	462.4

233

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido 4-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-pirimidin-2-carboxílico			
Ejemplo 32-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico	Ejemplo 49-1	1.33 minutos. (C)	457.3
Ejemplo 33-1	 ácido 5-[(1S,3R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-	Ejemplo 49-2	1.29 minutos. (C)	484.3

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	metil)-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico			
Ejemplo 34-1	 ácido 5-[(1S,3R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-metil)-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil]-furan-2-carboxílico	Ejemplo 49-3	1.23 minutos. (C)	484.1
Ejemplo 35-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-metil-ureido)-5-(3'-	Ejemplo 49-4	1.71 minutos. (C)	483.0

Ejemplo #	Producto	Reacción de acoplamiento descrita en	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico			
Ejemplo 36-1	 etil-éster del ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-2,2,3,3-tetrafluoro-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico	Ejemplo 49-6	1.60 minutos. (C)	518.2

Ejemplo 27-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.91-3.99 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.73-6.74 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (J=7.33 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.08-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

Ejemplo 28-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.12 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, amplia, J=8.34 Hz, 1H), 8.73 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 29-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.67 (d, J=8.59 Hz, 1H), 11.67 (s, 1H).

Ejemplo 30-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07-1.12 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.96-4.01 (q, J=7.33 Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.26 (s, br, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.85-8.88 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.02-9.03 (d, J=4.80 Hz, 1H).

Ejemplo 31-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.11 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.42-7.45 (t, J= 8.08 Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.84-7.88 (s, 1H), 8.77-8.79 (d, J=8.08 Hz, 1H),

9.00(s, 1H).

Ejemplo 32-1: ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.06 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.11 Hz, 3 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 3.98 (d, *J*=6.79 Hz, 2 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.07 Hz, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 8.68 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 11.63 - 11.73 (m, 1 H).

Ejemplo 33-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (q, 6 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.83 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 2.71 - 2.95 (m, 2 H) 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.19 (dd, J=8.97, 6.19 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 7.97 - 8.27 (m, 1 H).

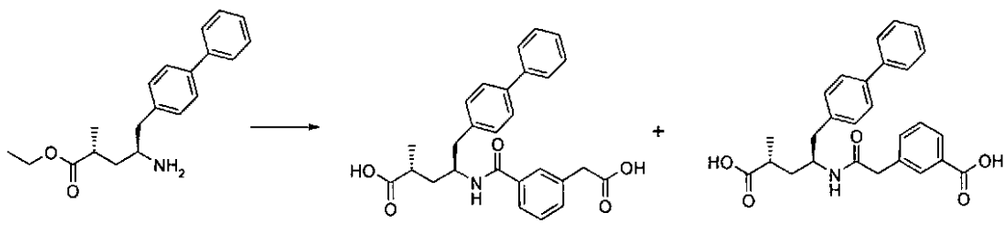
Ejemplo 34-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.14 (m, 6 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.85 (ddd, J=13.77, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.12 - 4.26 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

Ejemplo 35-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11--4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).

Ejemplo 36-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.13 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).

Ejemplo 37-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-metil-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico y

Ejemplo 38-1: Síntesis de ácido 3-[((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-metil]-benzoico

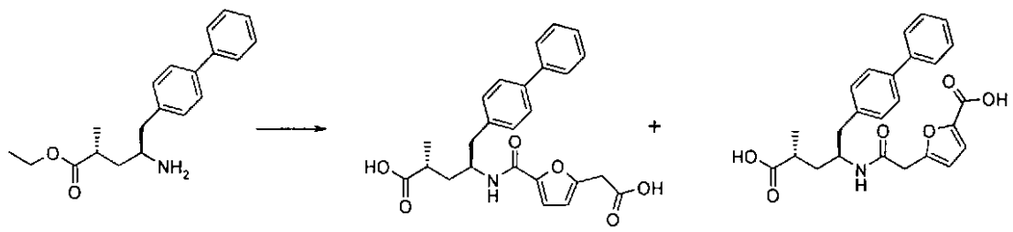


A una solución del intermediario 1 (100 miligramos, 0.287 milimoles), el intermediario 21 (57 miligramos, 0.316 milimoles), EDCI (71.6 miligramos, 0.374 milimoles), y HOBt (50.5 miligramos, 0.374 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agrega trietil-amina (116 miligramos, 0.159 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Cualquier material insoluble se remueve mediante filtración, y el solvente se remueve bajo presión reducida.

En seguida, el residuo anterior se disuelve en EtOH (8 mililitros), y se agrega NaOH 1N (1.27 mililitros, 1.27 milimoles). La mezcla se agita a 50°C durante 5 horas, y entonces el solvente se

remueve bajo presión reducida. Se agrega agua (5 mililitros), y la mezcla se acidifica con HCl 1N. La mezcla se extrae con EtOAc, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir los productos de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-metil-benzoil-amino)-2-metil-pentanoico, HPLC - Tiempo de retención: 1.02 minutos (condición C); MS 446.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.33 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.34 Hz, 1H), y ácido 3-[((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-metil]-benzoico, HPLC - Tiempo de retención: 1.03 minutos (condición C); MS 446.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.61 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ejemplo 37-2: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carboxi-metil-furan-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y Ejemplo 38-2: Síntesis de ácido 5-[((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-metil]-furan-2-carboxílico



Los compuestos del título se preparan de una manera análoga al Ejemplo 37-1 y al Ejemplo 38-1, utilizando los intermediarios 1 y 22.

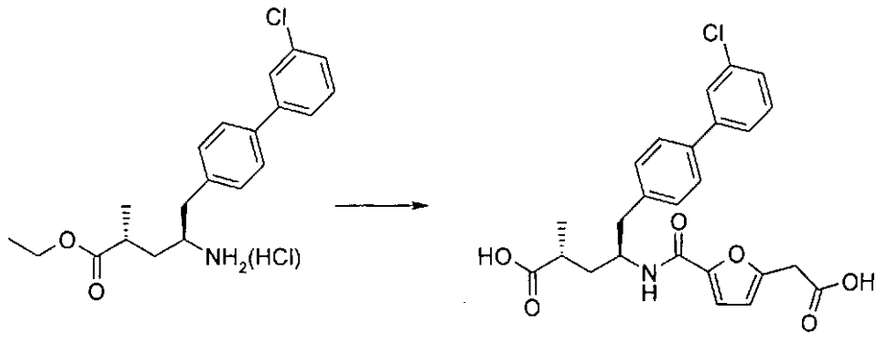
Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-carboxi-metil-furan-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico, HPLC - Tiempo de retención: 1.13 minutos (condición C); MS 436.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H).

Ácido 5-[((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-metil]-furan-2-carboxílico, HPLC - Tiempo de retención: 1.03 minutos (condición C); MS 436.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.30 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1H).

Ejemplo 38-3: Ácido (2R,4S)-4-[(5-carboxi-metil-furan-2-

carbonil)-amino]-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico

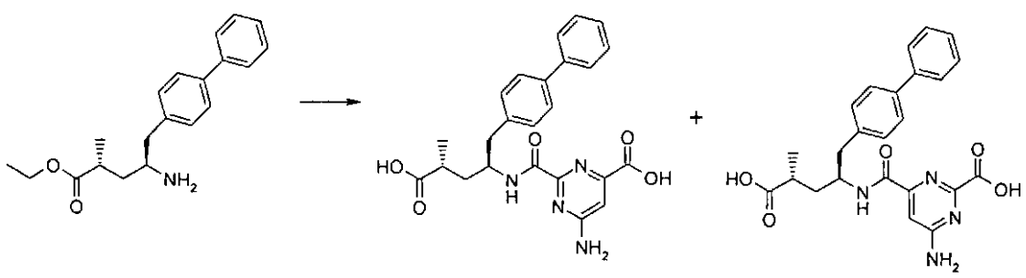
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 37-1 y al Ejemplo 38-1, utilizando los intermediarios 22 y 31.



HPLC - Tiempo de retención: 1.37 minutos (condición C); MS (m+1) = 470.0; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.69 (m,1H), 8.09 (d, J=8.84 Hz, 1H)

Ejemplo 39-1: Síntesis de ácido 6-amino-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico y

Ejemplo 40-1: Síntesis de ácido 4-amino-6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirimidin-2-carboxílico



A una solución agitada de 1,3,5-triazin-2,4,6-tricarboxilato de trietilo (J. Org. Chem. **59**, 4950, 1994) (2.02 gramos, 6.80 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agrega cloruro de 1-amino-etanaminio (1.29 gramos, 13.60 milimoles). Después de la adición, la mezcla se calienta a 100°C durante 18 horas, y entonces la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano/acetato de etilo = 3:1), para dar el 6-amino-pirimidin-2,4-dicarboxilato de dietilo; HPLC - Tiempo de retención: 0.89 minutos (condición C); MS 240.3 (M+1).

En seguida, a una solución agitada del 6-amino-pirimidin-2,4-dicarboxilato de dietilo (120 miligramos, 0.50 milimoles) en EtOH (3 mililitros), se le agrega NaOH 1N (0.5 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidifica cuidadosamente con HCl 1N, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar una mezcla de ácido 4-amino-6-(etoxi-carbonil)-pirimidin-2-carboxílico y 2-etil-éster del ácido 6-amino-pirimidin-2,4-dicarboxílico.

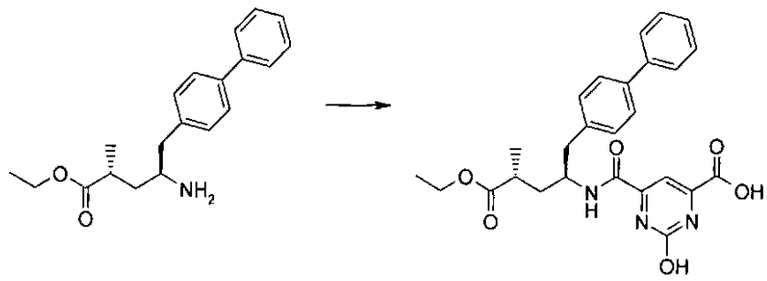
En seguida, a una solución del intermediario 1 (100 miligramos, 0.321 milimoles), y la mezcla de mono-éster anterior en N,N-dimetil-formamida (8 mililitros), se le agregan HATU (122 miligramos, 0.321 milimoles), y trietil-amina (0.134 mililitros, 0.963

milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se utiliza directamente en la siguiente reacción.

En seguida, a una solución del residuo anterior en EtOH (5 mililitros), se le agrega NaOH 1N (3 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidifica con HCl 1N, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (TF al 0.1 por ciento), para eluir los productos de ácido 6-amino-2-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico; HPLC - Tiempo de retención: 1.03 minutos (condición C); MS 449.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97-0.99 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.85-8.88 (d, J=8.84 Hz, 1H), y ácido 4-amino-6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-pirimidin-2-carboxílico; HPLC - Tiempo de retención: 1.13 minutos (condición C); MS 449.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

Ejemplo 41-1: Síntesis de ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-

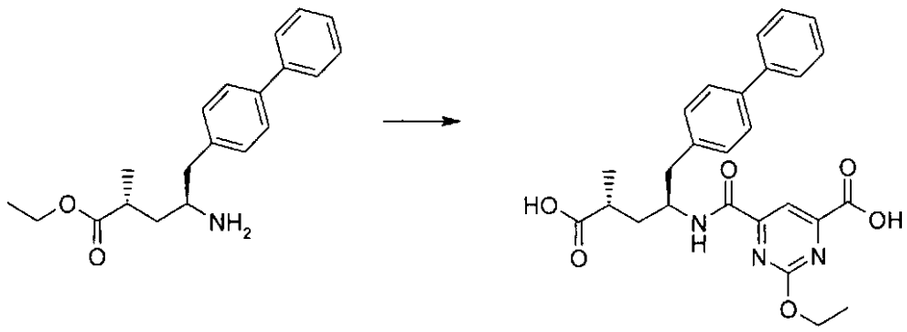
3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-2-hidroxi-pirimidin-4-carboxílico



A una solución agitada del ácido 2-hidroxi-pirimidin-4,6-dicarboxílico (71 miligramos, 0.39 milimoles) en dimetil-formamida (10 mililitros), se le agregan HOBT (59 miligramos, 0.39 milimoles), y 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (74 miligramos, 0.39 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos; entonces se agregan clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (Intermediario 1) (120 miligramos, 0.35 milimoles), y trietil-amina (0.15 mililitros, 1.16 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante cinco horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el compuesto del título. HPLC - Tiempo de retención: 1.32 minutos (condición C); MS 478.3 (M+H); ^{1}H RMN

(400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=9.35 Hz, 1H).

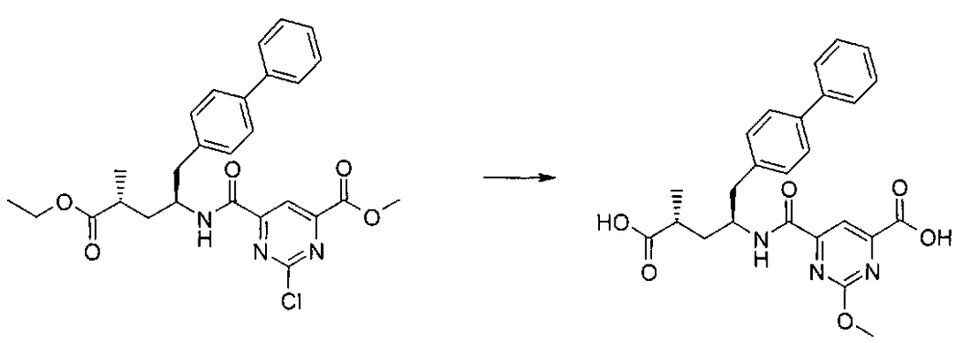
Ejemplo 42-1: Síntesis de ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-2-etoxi-pirimidin-4-carboxílico



A una solución del intermediario 1 (311 miligramos, 1 milimol), y el intermediario 24 (260 miligramos, 1.2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se le agregan HATU (380 miligramos, 1 milimol), y trietil-amina (0.418 mililitros, 3 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora., se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el metil-éster del ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-2-cloro-pirimidin-4-carboxílico, el cual se utiliza directamente en la siguiente reacción.

En seguida, a una solución del producto anterior en EtOH (7 mililitros), se le agrega NaOH 1N (10 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidifica con HCl 1N, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN para eluir el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.15 minutos (condición C); MS 478.3 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43-1.46 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.55-4.61 (q, J=7.07 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.37-7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.58-8.61 (d, J=9.35, 1H).

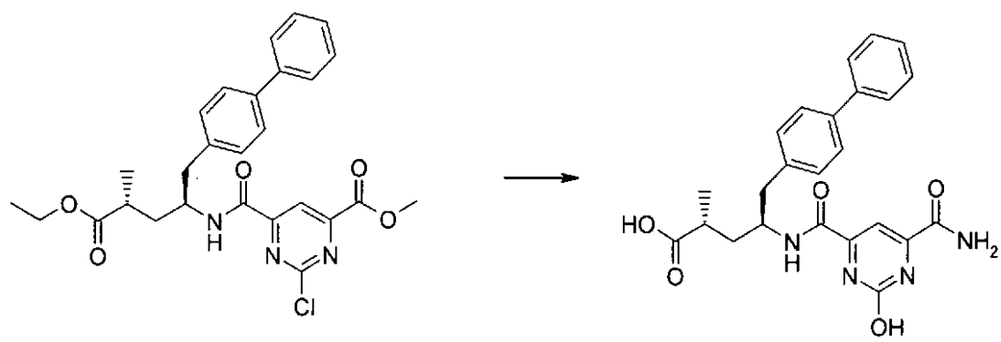
Ejemplo 43-1: Síntesis de ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-carboxi-butil-carbamoil)-2-metoxi-pirimidin-4-carboxílico



A una solución del metil-éster del ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-2-cloro-pirimidin-4-carboxílico (74 miligramos, 0.145 milimoles, a partir de Ejemplo 42-1) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agrega metóxido de sodio (47 miligramos, 0.218 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el metil-éster del ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-2-metoxi-pirimidin-4-carboxílico.

En seguida, a una solución del diéster anterior en EtOH (3 mililitros), se le agrega NaOH 1N (3 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidifica hasta un pH de 3, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.31 minutos (condición C); MS 464.3 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.77 - 1.84 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=7.07 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3 H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63-8.66 (d, J=9.35, 1H).

Ejemplo 44-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(6-carbamoil-2-hidroxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



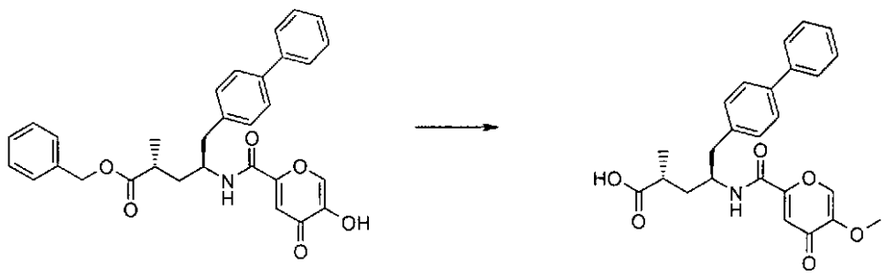
A una solución de amoníaco 7N en metanol (5 mililitros), se le agrega el metil-éster del ácido 6-((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-3-etoxi-carbonil-butil-carbamoil)-2-cloro-pirimidin-4-carboxílico (120 miligramos, 0.235 milimoles, a partir de Ejemplo 42-1), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(6-carbamoil-2-cloro-pirimidin-4-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico; HPLC - Tiempo de retención: 1.50 minutos (condición C); MS 495.3 (M+H);

En seguida, a una solución del compuesto anterior en EtOH (5 mililitros), se le agrega NaOH 1N (5 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidifica hasta un pH de 3, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.08 minutos (condición C); MS 449.3 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 4.21-4.30 (m,

241

1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.29-8.31 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.60 (s, 1H).

Ejemplo 45-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



El bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico se prepara a partir del intermediario 2 y ácido 5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 41-1; HPLC - Tiempo de retención: 1.32 minutos (condición C): MS 510.3 (M -1).

En seguida, a una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (54 miligramos, 0.106 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), se le agregan K_2CO_3 (29.2 miligramos, 0.211 milimoles), y MeI (16.5 miligramos, 0.116 milimoles), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agrega agua helada, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran, para dar el bencil-éster

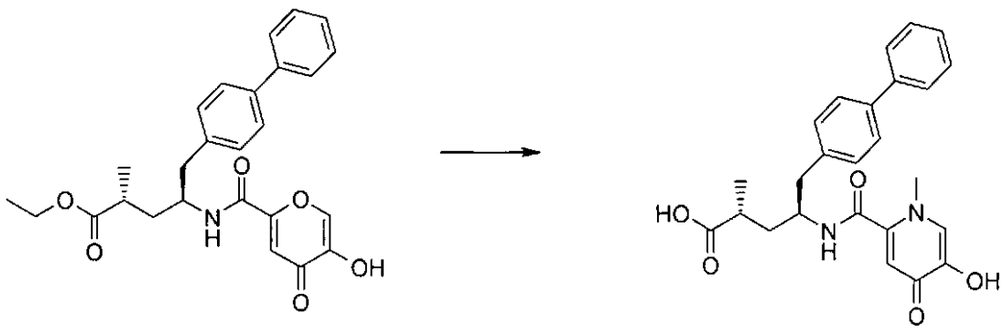
del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico, el cual se utiliza sin mayor purificación. HPLC - Tiempo de retención: 1.55 minutos (condición C): MS 526.3 (M+1).

En seguida, a una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico en cloruro de metileno (1 mililitro), se le agrega BCl_3 (0.12 mililitros de una solución 1M en cloruro de metileno), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregan 0.12 mililitros adicionales de la solución de BCl_3, y la agitación se continúa durante 5 horas. Se agregan 0.12 mililitros adicionales de la solución de BCl_3, y la agitación se continúa durante 18 horas. La mezcla se apaga con agua (2 gotas), y se agrega dimetil-formamida (1 mililitro). La solución se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.28 minutos (condición C): MS 436.1 (M+1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 - 1.30 (m, 3 H) 1.43 - 1.74 (m, 1 H) 1.74 - 1.99 (m, 1 H) 2.71 - 3.01 (m, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 - 4.42 (m, 1 H) 6.52 - 6.94 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.77 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H).

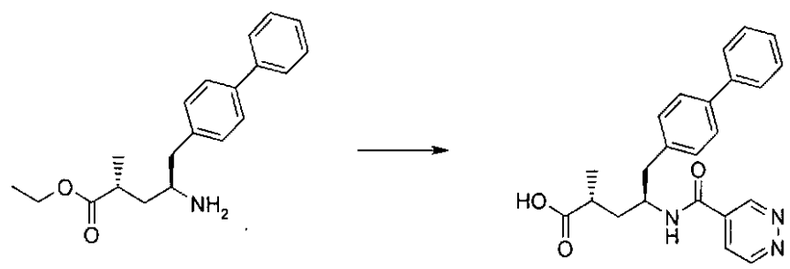
Ejemplo 46-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-

hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



A una suspensión del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (Ejemplo 23-1) (50 miligramos) en agua (1 mililitro), se le agrega metil-amina (1 mililitro de una solución al 40 por ciento en agua), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla se pone bajo presión reducida y se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.21 minutos (condición C): MS 435.1 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.45 - 1.65 (m, 1 H) 1.82 - 1.98 (m, 1 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 2.79 - 2.97 (m, 1 H) 4.14 - 4.32 (m, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.45 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.55 - 7.68 (m, 4 H) 8.79 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H).

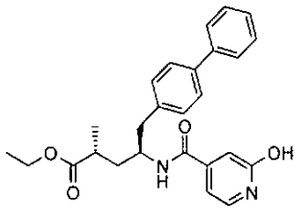
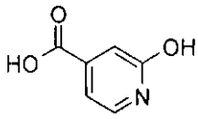
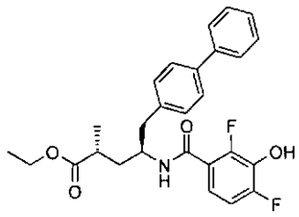
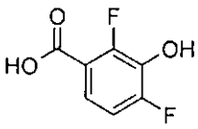
Ejemplo 47-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-[(piridazin-4-carbonil)-amino]-pentanoico

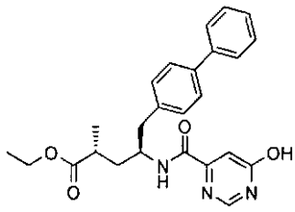
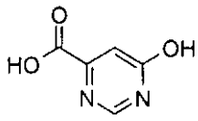
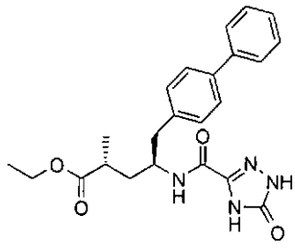
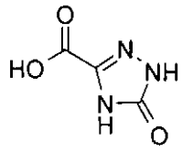


A una solución agitada de ácido piridazin-4-carboxílico (21 miligramos, 0.17 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (6 mililitros), se le agregan HOBT (26 miligramos, 0.17 milimoles), y HBTU (65 miligramos, 0.17 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregan clorhidrato de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (50 miligramos, 0.14 milimoles), y DIEA (42 miligramos, 0.56 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.19 minutos (condición C); MS 390.3 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.85-2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.91-7.93 (q, J=2.27 Hz, 1H), 8.76-8.78 (d, J=8.59 Hz, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 12.09 (s, 1H).

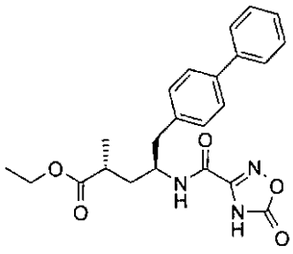
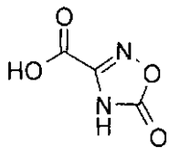
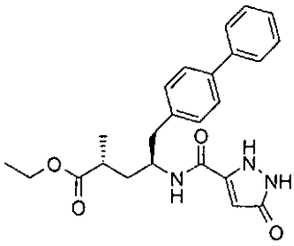
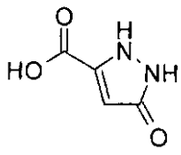
Los siguientes compuestos se preparan y se aislan después de

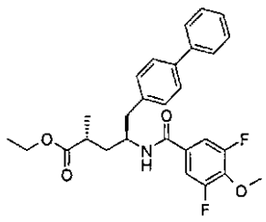
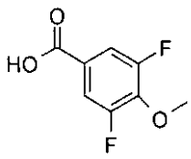
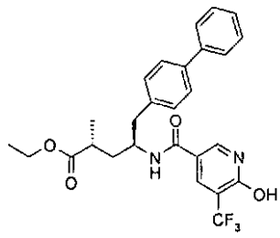
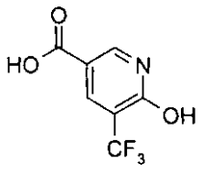
la reacción de acoplamiento y antes de la reacción de hidrólisis descritas en el ejemplo anterior:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 47-2	 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidroxi-isonicotinamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.63 minutos. (A)	433.1
Ejemplo 47-3	 5-(bifenil-4-il)-4-(2,4-difluoro-3-hidroxi-benzamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.79 minutos. (A)	468.2

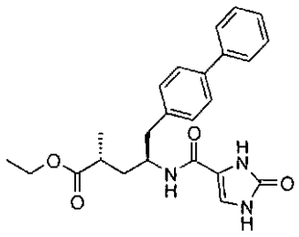
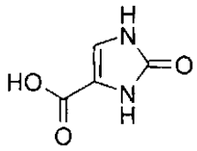
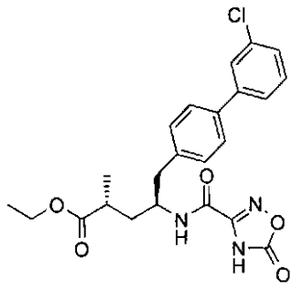
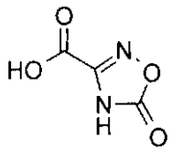
Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 47-4	 5-(bifenil-4-il)-4-(6-hidroxi-pirimidin-4-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.70 minutos. (A)	434.2
Ejemplo 47-5	 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.85 minutos. (B)	423.2

244

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 47-6	 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 Intermediario 35	1.76 minutos. (B)	424.3
Ejemplo 47-7	 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamido)-pentanoato de	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.61 minutos. (B)	422.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
	(2R,4S)-etilo			
Ejemplo 47-8	 5-(bifenil-4-il)-4-(3,5-difluoro-4-metoxi-benzamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo		1.78 minutos. (B)	482.4
Ejemplo 47-9	 5-(bifenil-4-il)-4-(6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-nicotinamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 Intermediario 37	1.75 minutos. (B)	501.2

245

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 47-10	 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.66 minutos. (B)	422.3
Ejemplo 47-11	 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-pentanoato de	 Intermediario 35	1.52 minutos. (A)	458.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
	(2R,4S)-etilo			

Ejemplo 47-2: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.11 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.64 (ddd, *J*=14.2, 9.9, 4.2 Hz, 1 H) 1.93 (ddd, *J*=14.0, 9.5, 4.0 Hz, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 4.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 4.22 - 4.42 (m, 1 H) 6.45 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J*=14.5, 7.7 Hz, 4 H) 12.79 (br. s., 1 H)

Ejemplo 47-3: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.14 - 1.30 (m, 6 H) 1.55 - 1.76 (m, 1 H) 1.99 - 2.17 (m, 1 H) 2.55 - 2.75 (m, 1 H) 2.88 - 3.07 (m, 2 H) 4.02 - 4.22 (m, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 1 H) 6.49 - 6.69 (m, 1 H) 6.77 - 6.94 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 3 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.65 (m, 5 H) 8.88 (br. s., 1 H)

Ejemplo 47-4: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.07 - 1.22 (m, 6 H) 1.80 - 2.16 (m, 2 H) 2.33 - 2.55 (m, 1 H) 2.70 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H) 3.69 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 4.53 (m, 2 H) 5.46 - 5.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 3 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 3 H)

Ejemplo 47-5: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d,

J=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.50 - 2.64 (m, 1 H) 2.75 - 2.95 (m, 2 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.20 - 4.36 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H)

Ejemplo 47-6: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.67 (ddd, *J*=14.1, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.78 (dd, *J*=13.4, 7.5 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.4, 7.5 Hz, 1 H) 3.23 - 3.46 (m, 1 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 9.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H)

Ejemplo 47-7: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.85 (ddd, *J*=13.7, 9.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, *J*=12.4, 8.8, 3.0 Hz, 1 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 5.95 (br s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.45 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H) 7.55 - 7.67 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)

Ejemplo 47-8: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.54 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 1.93 (ddd, *J*=14.1, 9.6, 4.0 Hz, 1 H), 2.47 - 2.64 (m, 1 H), 2.76 - 2.99 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 3 H), 4.04 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.24 - 4.44 (m, 1 H), 5.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.30 - 6.43 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H).

Ejemplo 47-9: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.23 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.68 - 1.86 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.73 (ddd, *J*=9.1, 7.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H), 3.11 (dd, *J*=13.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 4.35 - 4.51 (m, 1 H), 6.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 4 H), 8.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

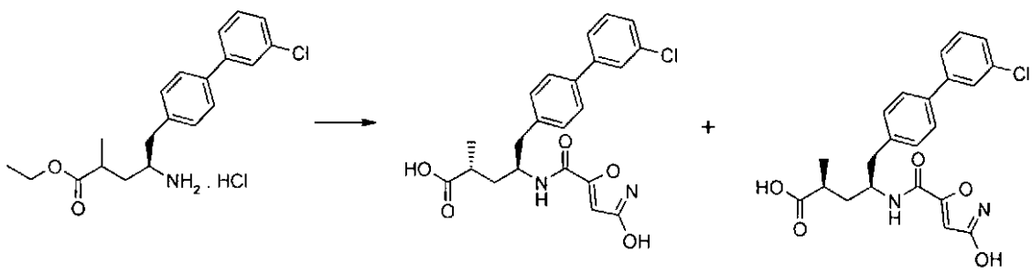
Ejemplo 47-10: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.58 (ddd, *J*=14.2, 10.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.97 (ddd, *J*=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H), 2.56 (ddd, *J*=10.5, 7.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.84 (dd, *J*=6.7, 4.2 Hz, 2 H), 3.96 - 4.15 (m, 2 H), 4.19 - 4.37 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 3 H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 47-11: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.66 (ddd, *J*=14.1, 10.3, 4.4 Hz, 1 H) 1.83 (ddd, *J*=13.7, 9.9, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 3.94 - 4.05 (m, 2 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.83 (br. s., 1 H) 13.12 (br. s., 1 H).

Ejemplo 49-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y

Ejemplo 50-1: Síntesis de ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico

247



A una solución de ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (Intermediario 20) (74.6 miligramos, 0.578 milimoles), y HATU (264 miligramos, 0.694 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agrega piridina (0.14 mililitros, 1.735 milimoles), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se agrega el clorhidrato de etil-éster del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (Intermediario 31) (200 miligramos, 0.578 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Cualquier material insoluble se filtra, y el filtrado se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). La mezcla diaestereomérica se purifica además mediante HPLC quiral sobre una columna Chirapak IA utilizando heptano/etanol (80:20) (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir cada diaestereómero de etil-éster del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico y etil-éster del ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico.

En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-

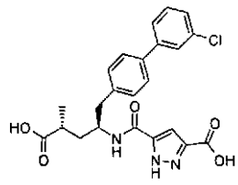
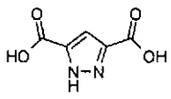
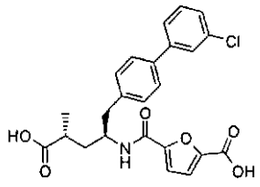
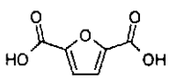
(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico (73 miligramos, 0.16 milimoles) en etanol (4 mililitros), se le agrega NaOH 1N (2 mililitros), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidifica con HCl 1N, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico; HPLC - Tiempo de retención: 1.05 minutos (condición C): MS 429.1 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.58 (ddd, *J*=13.89, 9.98, 4.42 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=6.69, 3.41 Hz, 2 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H).

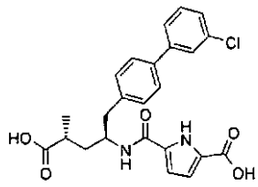
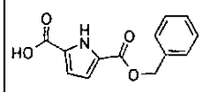
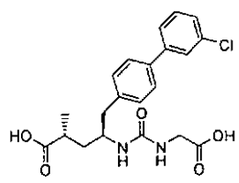
El segundo diaestereómero de ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico se prepara a partir de la hidrólisis del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico de una manera análoga al ejemplo anterior; HPLC - Tiempo de retención: 1.17 minutos (condición C): MS 429.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.96 (ddd,

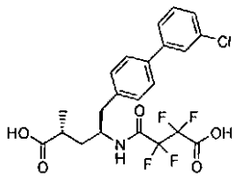
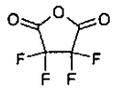
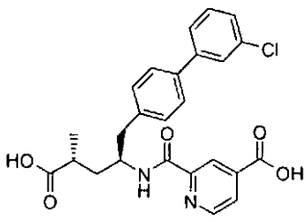
247

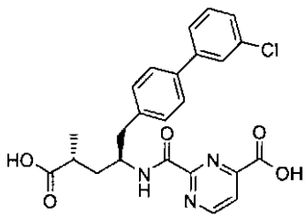
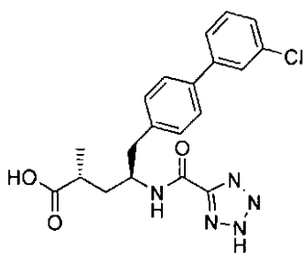
J=13.83, 10.67, 4.80 Hz, 1 H) 2.32 (ddd, *J*=9.09, 7.07, 5.05 Hz, 1 H) 2.86 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 11.67 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 49-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

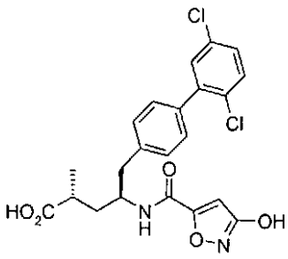
Ejemplo #	**Producto**	**Reactivos**	**Condición de hidrólisis**	**HPLC-RT (condición)**	**MS (M+1)**
Ejemplo 49-2	 ácido 5-[(1S,3R)-3-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-metil)-butil-carbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.13 minutos. (C)	456.3
Ejemplo 49-3			NaOH acuoso, EtOH, RT	1.00 minutos. (C)	456.1

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido 5-[(1S,3R)-3-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-metil)-butil-carbamoil]-furan-2-carboxílico				
Ejemplo 49-4	 ácido 5-[(1S,3R)-3-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-metil)-butil-carbamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.19 minutos. (C)	455.3
Ejemplo 49-5	 ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-metil-ureido)-5-(3'-cloro-	A partir del Ejemplo 51-1	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.18 minutos. (C)	419.3

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 49-6	 ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-2,2,3,3-tetrafluoro-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico	 piridina/DCM, RT	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.27 minutos. (C)	490.1
Ejemplo 49-7	 ácido 2-((2S,4R)-4-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il)-pentan-2-il-carbamoil)-	A partir del Ejemplo 77-1	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.45 minutos. (C)	467.2

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	isonicotínico				
Ejemplo 49-8	 ácido 2-((2S,4R)-4-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il)-pentan-2-il-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico	A partir del Ejemplo 76-1	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.24 minutos. (C)	468.2
Ejemplo 49-9	 ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(2H-tetrazol-	A partir del Ejemplo 52-1	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.26 minutos. (C)	414.3

250

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	5-carboxamido)-pentanoico				
Ejemplo 49-10	 ácido (2R,4S)-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico	Ejemplo 77-1	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.49 min (C)	463.2

Ejemplo 49-2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 1 H) 1.78 - 1.94 (m, 1 H) 2.70 - 2.93 (m, 2 H) 4.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H).

Ejemplo 49-3: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H, 1.54 - 1.65 (m, 1 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 - 2.46

(m, 2 H) 2.85 (dd, J=10.23, 6.95 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

Ejemplo 49-4: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.34, 1H), 11.89 (s, amplia, 1H).

Ejemplo 49-5: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ[] ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 3.67-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 5.97-6.01 (t, J=8.08 Hz, 1H), 6.12-6.14 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).

Ejemplo 49-6: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11--4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).

Ejemplo 49-7: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.64 - 1.74 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=9.35,

7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J*=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 8.85 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H).

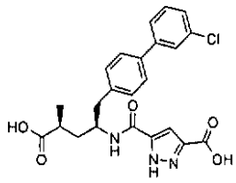
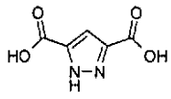
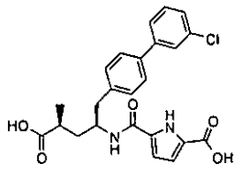
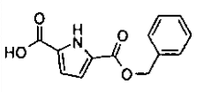
Ejemplo 49-8: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 4.26-36 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.12-8.13 (d, J=5.05 Hz, 1H), 8.87-8.89 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.19-9.21 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.99 (s, 1H).

Ejemplo 49-9: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, *J*=13.96, 10.04, 4.29 Hz, 1 H) 1.90 (ddd, *J*=13.71, 9.79, 4.04 Hz, 1 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.59 - 12.34 (m, 1 H)

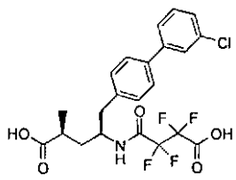
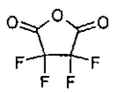
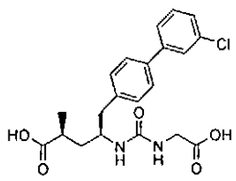
Ejemplo 49-10: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 3 H) 1.59 (ddd, *J*=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.88 (ddd, *J*=13.71, 9.54, 4.04 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, *J*=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 2 H) 4.13 - 4.29 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 8.68 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H)

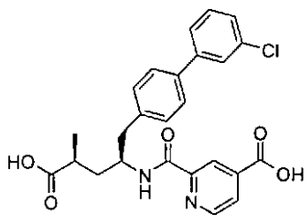
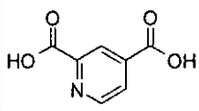
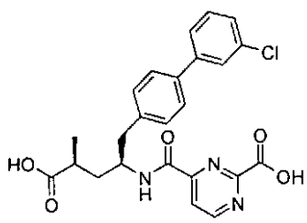
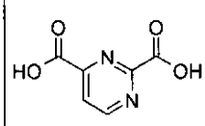
Los siguientes compuestos (2S,4S) se preparan empleando un

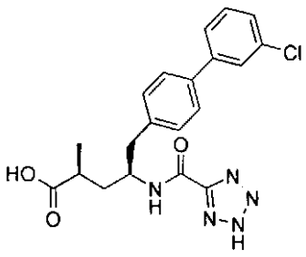
procedimiento similar al del Ejemplo 50-1 con reactivos y condiciones apropiadas:

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 50-2	 ácido 5-[(1S,3S)-3-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-metil)-butil-carbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.14 minutos. (C)	456.3
Ejemplo 50-3	 ácido 5-[(1S,3S)-3-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il-metil)-butil-carbamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.15 minutos. (C)	455.3

252

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 50-4	 ácido (2S,4S)-4-(3-carboxi-2,2,3,3-tetrafluoro-propionil-amino)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico	 piridina/DCM, RT	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.25 minutos. (C)	490.2
Ejemplo 50-5	 ácido (2S,4S)-4-(3-carboxi-metil-ureido)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico	A partir del Ejemplo 51-1	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.15 minutos. (C)	419.3

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 50-6	 ácido 2-((2S,4S)-4-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il)-pentan-2-il-carbamoil)-isonicotínico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.31 minutos. (C)	467.2
Ejemplo 50-7	 ácido 4-((2S,4S)-4-carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-il)-pentan-2-il-carbamoil)-pirimidin-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, RT	1.25 minutos. (C)	468.3

Ejemplo #	Producto	Reactivos	Condición de hidró-lisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 50-8	 ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(2H-tetrazol-5-carboxamido)-pentanoico	A partir del Intermediario 32	NaOH acuoso, EtOH, RT	1.30 minutos. (C)	414.3

Ejemplo 50-2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.13 (m, J=7.07, Hz 3 H) 1.42 - 1.65 (m, 1 H) 1.86 - 2.10 (m, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.17 - 4.37 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.10 - 8.49 (m, 1 H) 12.12 (br. s., 1 H) 13.98 - 14.30 (m, 1 H).

Ejemplo 50-3: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.04-1.05 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.72 (d, J=1.77 Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.91(s, 1H).

Ejemplo 50-4: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.10-1.12 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.25-9.28 (d, J=9.09 Hz, 1H).

Ejemplo 50-5: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.99-1.01(d, J=6.82 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 2H), 3.68-3.69 (d, J=7.33 Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.71 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H).

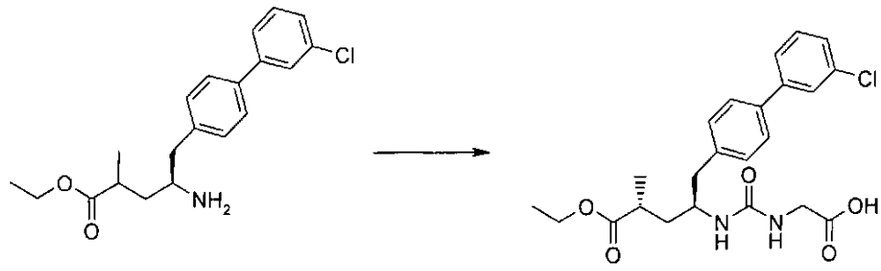
Ejemplo 50-6: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 7.31 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (dd, *J*=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H) 8.85 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H).

Ejemplo 50-7: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-

1.08 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 4.31-40 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.46 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.67-7.68 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.10-8.11 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.88-8.90 (d, J=9.85 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)

Ejemplo 50-8: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.59 (ddd, *J*=13.64, 9.60, 3.79 Hz, 1 H) 1.93 - 2.15 (m, 1 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 7.32 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 9.19 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)

Ejemplo 51-1: Síntesis de etil-éster del ácido (2R,4S)-4-(3-carboxi-metil-ureido)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico



El etil-éster del ácido (S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-isocianato-2-metil-pentanoico se prepara a partir del clorhidrato de etil-éster del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (Intermediario 31), y trifosgeno de una manera análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 6-1.

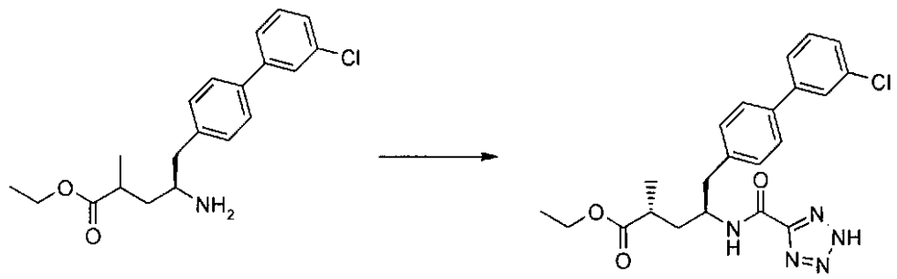
En seguida, a una solución de 2-amino-acetato de terbutilo

(140 miligramos, 1.065 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), se le agrega DIEA (344 miligramos, 2.66 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, y entonces se agrega el etil-éster del ácido (S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-isocianato-2-metil-pentanoico (330 miligramos, 0.887 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el etil-éster del ácido (S)-4-(3-terbutoxi-carbonil-metil-ureido)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico, el cual se utiliza directamente en la siguiente reacción.

En seguida, una solución del etil-éster del ácido (S)-4-(3-terbutoxi-carbonil-metil-ureido)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (261 miligramos, 59.1 milimoles) en 8 mililitros de cloruro de metileno/TFA (1:1), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y el producto se purifica además mediante HPLC quiral sobre una columna Chirapak OD-H utilizando heptano/etanol (90:10) (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.48 minutos (condición C): MS 447.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.08-1.12 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.66-3.68 (d, J=5.81

Hz, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 14.40 Hz, 2H), 5.94-5.97 (t, J=5.56 Hz, 1H), 6.07-6.09 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H).

Ejemplo 52-1: Síntesis de etil-éster del ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico

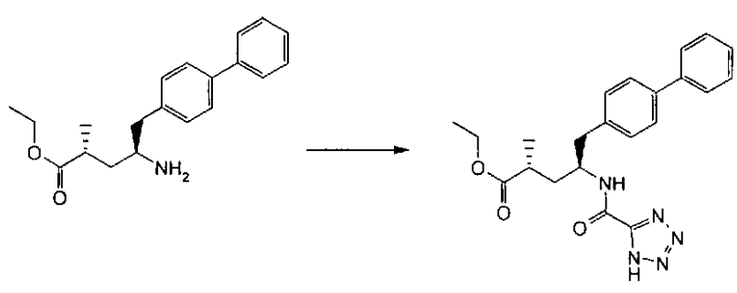


A una solución de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico (Intermediario 32) (149 miligramos, 0.636 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), se le agrega HATU. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se agrega clorhidrato de etil-éster del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (Intermediario 31) (200 miligramos, 0.578 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Cualquier material insoluble se filtra, y el filtrado se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente desde el 10 por ciento de MeCN/agua hasta el 100 por ciento de MeCN (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el etil-éster del ácido (S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[2-(4-metoxi-bencil)-

2H-tetrazol-5-carbonil]-amino}-2-metil-pentanoico; HPLC - Tiempo de retención: 1.79 minutos (condición C): MS 562.4 (M+1).

En seguida, una solución del etil-éster del ácido (S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-{[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonil]-amino}-2-metil-pentanoico (212 miligramos, 0.377 milimoles) en ácido trifluoro-acético (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC quiral sobre una columna Chirapak IA utilizando heptano/etanol (80:20) (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para eluir el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.59 minutos (condición C): MS 442.2 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 3 H) 1.10 - 1.16 (m, 3 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 (ddd, J=13.89, 9.98, 3.92 Hz, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.91 - 4.05 (m, J=10.72, 7.14, 7.14, 3.66, 3.66 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 1 H) 6.85 - 6.85 (m, 0 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H).

Ejemplo 53-1: Síntesis de etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-pentanoico



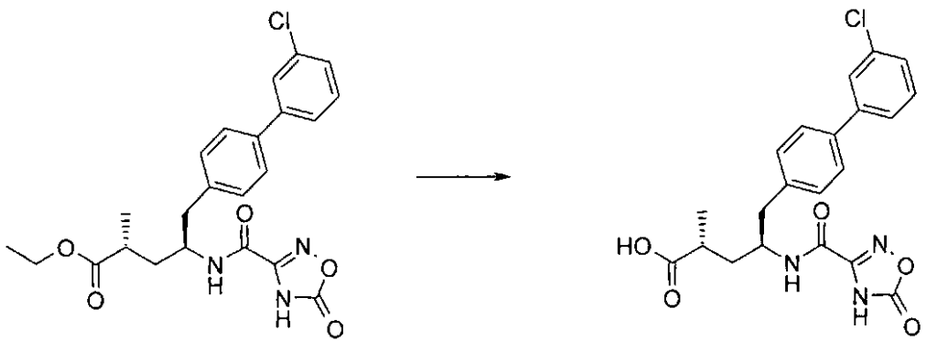
Se prepara empleando un procedimiento similar al descrito en

256

el Ejemplo 52-1 con intermediarios y condiciones apropiadas. El intermediario 1 y el cloruro de bencil-*H*-tetrazol-5-carbonilo (preparado de acuerdo con *J.Med.Chem.* **1986**, *29*, 538-549) se utilizan en lugar de los intermediarios 31 y 32. Para la reacción de acoplamiento, se utilizan Et_3N y dicloro-metano en lugar de HATU y N,N-dimetil-formamida. Para la desprotección, se emplea hidrogenación con Pd sobre carbón en lugar del ácido trifluoro-acético.

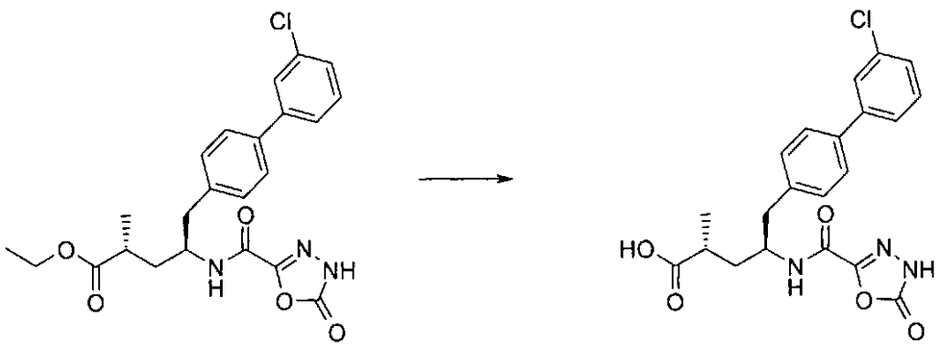
HPLC - Tiempo de retención: 1.36 minutos (condición C): MS 408 (M+1); ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.75 (ddd, 1H, *J* = 4.2, 10.4, 13.9 Hz), 1.89 (ddd, 1H, *J* = 4.1, 9.9, 13.9 Hz), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, *J* = 6.1, 13.6 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 8.1, 13.6 Hz), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.43 (dd, 2H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz).

Ejemplo 54-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-pentanoico



A una solución del 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo (25 miligramos, 0.055 milimoles) en metanol (2 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1 N (4 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto crudo se apaga con HCl 1N y se concentra bajo presión reducida, para remover el metanol. El producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), y entonces se liofiliza para dar el ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-pentanoico (22 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.64 minutos (condición B); MS (m+1) = 430.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, *J*=14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 - 2.05 (m, 1 H) 2.55 (ddd, *J*=10.2, 6.8, 3.9 Hz, 1 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 3 H) 7.58 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H)

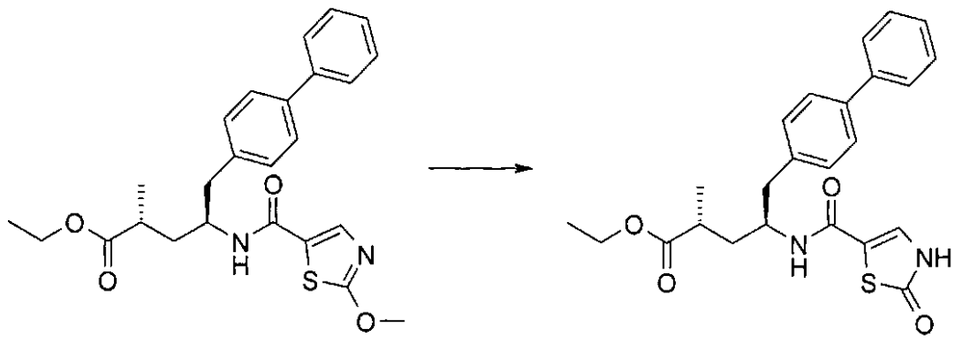
Ejemplo 55-1: Síntesis de ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoico



A una solución de 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo (91 miligramos, 0.198 milimoles) en metanol (2 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1N (4 mililitros, 4 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto crudo se apaga con HCl 1N y se concentra bajo presión reducida para remover el metanol, y se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante RP-HPLC (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), y entonces se liofiliza para dar el ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoico (62 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.60 minutos (condición B); MS (m+1) = 430.1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.60 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 4.3 Hz, 1 H) 1.85 (ddd, *J*=13.6, 9.6, 4.0 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.79 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 4.11 - 4.28 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H)

8.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H) 12.92 (s, 1 H).

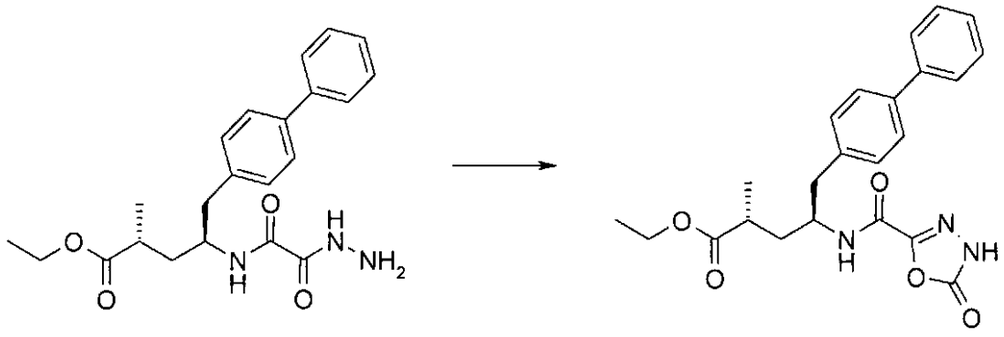
Ejemplo 56-1: Síntesis de 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-tiazol-5-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo



A una solución del 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxi-tiazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo, y el intermediario 19 (171 miligramos, 0.38 milimoles) en dioxano (6 mililitros), se le agrega HCl 4M en dioxano (0.25 mililitros, 1.00 milimoles). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones apropiadas se liofilizan para proporcionar el 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-tiazol-5-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo (57 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.80 minutos (condición A), MS 439.3 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.67 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.85 - 2.03 (m, 1 H), 2.51 - 2.69 (m, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.05 (m, 1 H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.26 - 4.42 (m, 1 H), 5.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2

H) 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 9.46 (br. s., 1 H).

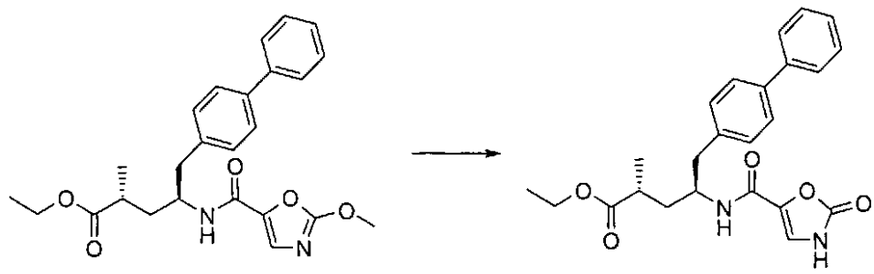
Ejemplo 57-1: 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo



A una solución del 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxo-acetamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo, y el intermediario 24 (200 miligramos, 0.50 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agrega 1,1'-carbonil-di-imidazol (86 miligramos, 0.53 milimoles). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto crudo se calienta a 60°C durante 30 minutos. Esta reacción se apaga con agua y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. El residuo crudo se purifica por medio de HPLC MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo (69 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.79 minutos (condición A), MS 424.2 (M+1).^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.66 (ddd, *J*=14.3, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J*=14.2, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd,

1H), 2.96 (dd, 1H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H).

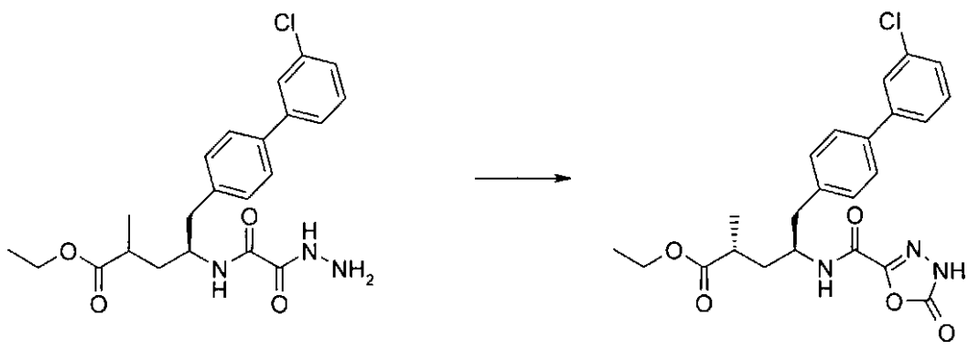
Ejemplo 58-1: Síntesis de 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo



A una solución del 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxi-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo, y el intermediario 20 (175 miligramos, 0.40 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se le agrega una solución de HCl 4M en dioxano (501 microlitros, 2.01 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), y entonces se liofiliza para dar el 5-(bifenil-4-il)-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo (154 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.89 minutos (condición B); MS 423.3 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1

Hz, 3 H) 1.61 (ddd, *J*=14.0, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.81 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.9 Hz, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 1 H) 2.73 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 3.99 (q, *J*=7.1, 2 H) 4.05 - 4.22 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.25 (s, 1 H)

Ejemplo 59-1: Síntesis de 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo

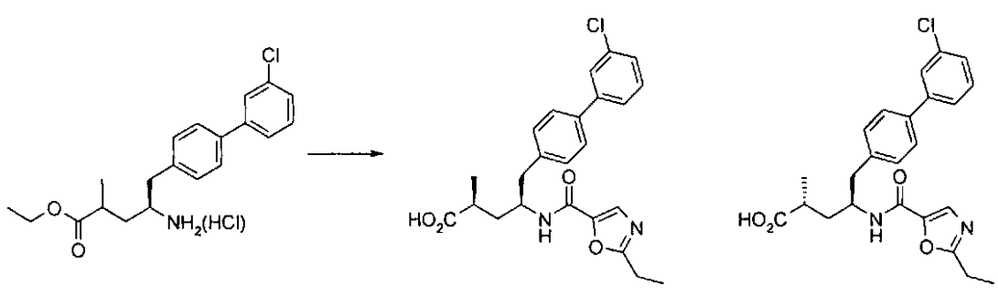


A una solución del 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxo-acetamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo, y el intermediario 26 (542 miligramos, 1.25 milimoles) en tetrahidrofurano (16 mililitros), se le agrega 1,1'-carbonil-di-imidazol (244 miligramos, 1.50 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con H_2O y HCl 1M, y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por

ciento)/CH_3CN), y mediante HPLC quiral (OJ-H 21 x 250 milímetros, EtOH(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/Heptano = 30/70), para dar el 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-pentanoato de (2R,4S)-etilo (333 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.74 minutos (condición A); MS 458.2 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.58 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

Ejemplo 60-1: Síntesis de ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico

Ejemplo 61-1: Ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico



A una solución del ácido 2-etil-oxazol-5-carboxílico (95 miligramos, 0.68 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros),

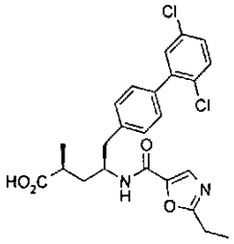
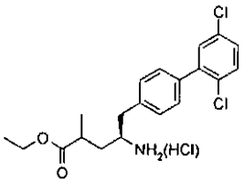
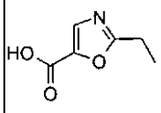
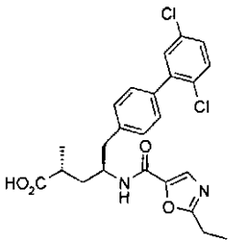
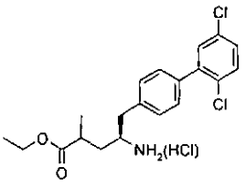
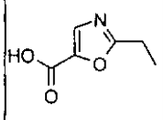
y dicloro-metano (2 mililitros), se le agrega clorhidrato de 4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (215 miligramos, 0.56 milimoles), HATU (321 miligramos, 0.84 milimoles), y trietil-amina (392 microlitros, 2.81 milimoles). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se apaga con H_2O, y el producto crudo se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), para dar el 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (264 miligramos), HPLC - Tiempo de retención: = 0.71 minutos (condición B); MS (m+1) = 469.3.

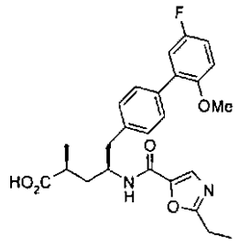
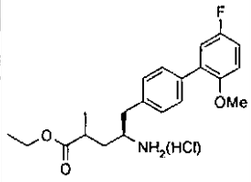
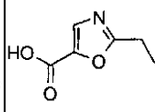
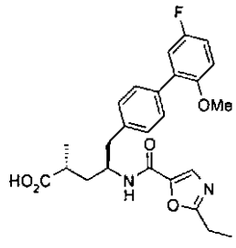
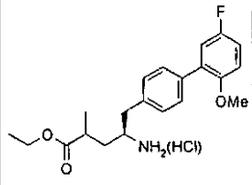
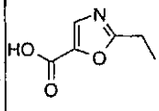
En seguida, a una solución del 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (264 miligramos, 0.56 milimoles) en metanol (2 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1N (4 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para remover el metanol, y se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida.

El residuo obtenido se purifica mediante HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), y entonces se purifica mediante HPLC quiral (OJ-H, 15 por ciento de EtOH(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/Heptano), y entonces se liofiliza para dar el ácido (2S,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-

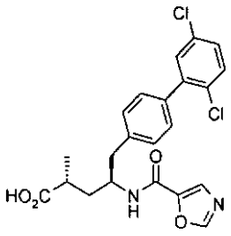
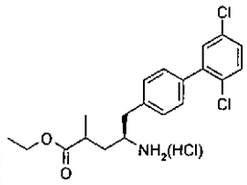
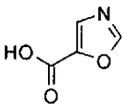
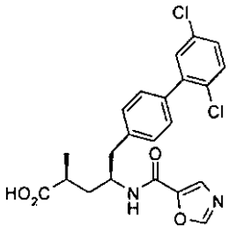
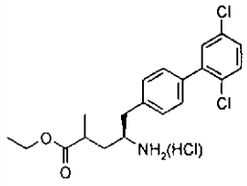
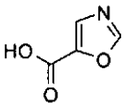
oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico (43 miligramos), HPLC - Tiempo de retención: = 1.63 minutos (condición B); MS (m+1) = 441.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ ppm ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.0, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, *J*=14.1, 10.8, 5.9 Hz, 1 H) 2.39 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 4.31 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 4 H) 7.57 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H), y el ácido (2R,4S)-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico (60 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.62 minutos (condición B); MS (m+1) = 441.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.3 Hz, 1 H) 2.01 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.30 - 4.49 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 7.56 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H).

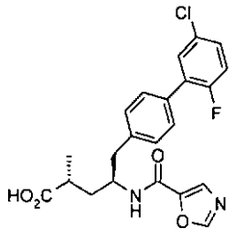
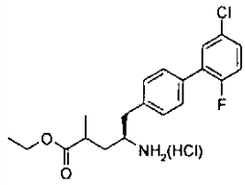
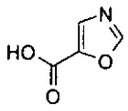
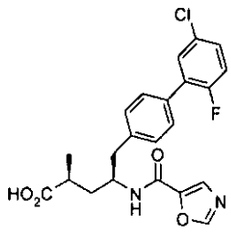
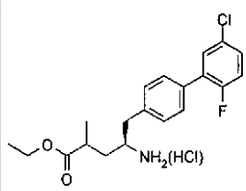
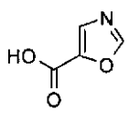
Se preparan los siguientes Ejemplos empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60-1 y en el Ejemplos 61-1, por medio de reacciones de acoplamiento de enlace de amida de diferentes intermediarios de clorhidrato de amina con diferentes ácidos carboxílicos con HATU. La hidrólisis del etil-éster procede bajo condiciones de NaOH acuoso en metanol a temperatura ambiente.

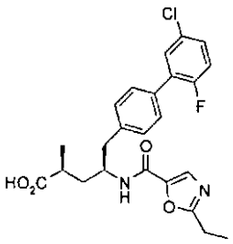
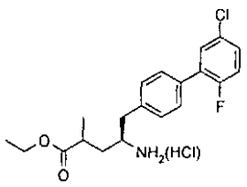
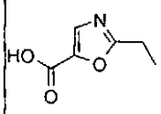
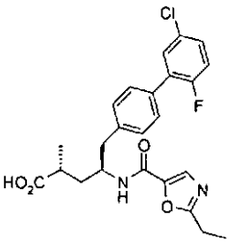
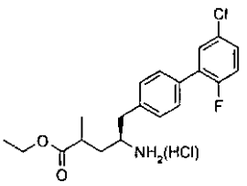
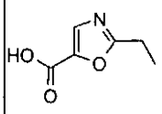
Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 62-1	 ácido (2S,4S)-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico			1.71 min (B)	476.2
Ejemplo 63-1	 ácido (2R,4S)-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico			1.69 min (B)	476.2

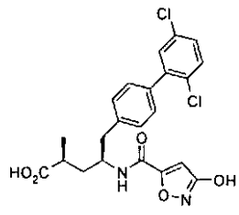
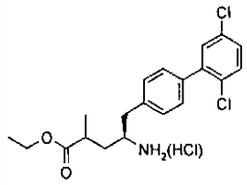
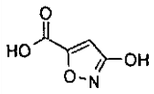
Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 64-1	 ácido (2S,4S)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico			1.66 min (B)	455.2
Ejemplo 65-1	 ácido (2R,4S)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-			1.66 min (B)	455.2

262

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	il)-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 66-1	 ácido (2R,4S)-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)-pentanoico			1.77 min (B)	448.0
Ejemplo 67-1	 ácido (2S,4S)-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-			1.76 min (B)	448.0

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	5-carboxamido)-pentanoico				
Ejemplo 68-1	 ácido (2R,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)-pentanoico			1.71 min (B)	431.1
Ejemplo 69-1	 ácido (2S,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-			1.73 min (B)	431.1

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	il)-2-metil-4-(oxazol-5-carboxamido)-pentanoico				
Ejemplo 70-1	 ácido (2S,4S)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico			1.81 min (B)	459.1
Ejemplo 71-1	 ácido (2R,4S)-5-			1.80 min (B)	459.1

Ejemplo #	Producto	Clorhidrato de amina	Ácido carboxílico	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-4-(2-etil-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico				
Ejemplo 72-1	 ácido (2S,4S)-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoico			1.45 min (C)	463.2

Ejemplo 62-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.34 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.71 (ddd, *J*=14.0, 8.4, 3.9 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.41 - 2.56 (m, 1 H)

2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.92 (dd, *J*=13.6, 8.3 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.37 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.30 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H).

Ejemplo 63-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ□ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.26 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.57 (ddd, *J*=13.9, 9.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.89 (ddd, *J*=13.9, 9.5, 4.2 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.80 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.84 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 2.87 (dd, *J*=13.9, 7.8 Hz, 1 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 8.30 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H).

Ejemplo 64-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 8.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, *J*=14.1, 10.8, 5.7 Hz, 1 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.86 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=5.8, 2.8 Hz, 1 H) 2.93 (dd, *J*=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.33 - 4.49 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 3 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H).

Ejemplo 65-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.19 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 1 H) 2.86 (q, *J*=7.7 Hz, 2 H) 2.90 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 66-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.19 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.04 (ddd,

J=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.64 (m, 1 H) 2.87 - 2.93 (m, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.29 - 4.56 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 6 H) 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Ejemplo 67-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 2.07 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 5.9 Hz, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 2.91 (dd, *J*=13.6, 8.1 Hz, 1 H) 2.98 (dd, *J*=13.6, 6.1 Hz, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 6 H) 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Ejemplo 68-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.19 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.03 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.66 (m, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.6, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Ejemplo 69-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.71 (ddd, *J*=14.0, 8.2, 4.0 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 6.1 Hz, 1 H) 2.40 - 2.59 (m, 1 H) 2.91 (dd, *J*=13.4, 8.1 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

Ejemplo 70-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, *J*=14.0, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.40 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (dd, *J*=13.9, 8.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.35 - 4.55 (m, 1 H) 7.16 (dd, *J*=10.1, 8.8 Hz, 1

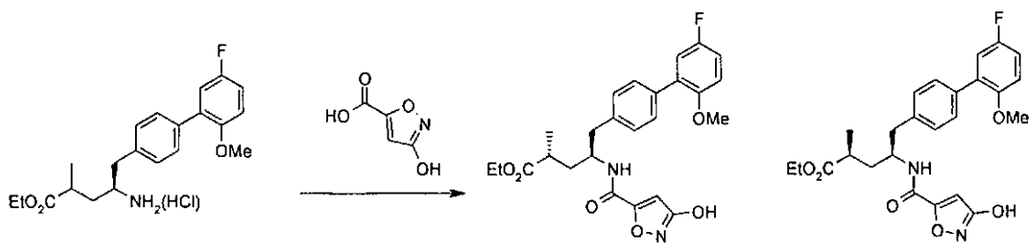
H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H).

Ejemplo 71-1: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.19 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.34 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.65 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=14.1, 6.6 Hz, 1 H) 4.27 - 4.52 (m, 1 H) 7.15 (dd, *J*=10.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 3 H) 7.42 (d, *J*=9.3 Hz, 3 H) 7.53 (s, 1 H).

Ejemplo 72-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, 3 H) 1.56 (ddd, *J*=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.33 (ddd, *J*=9.16, 6.76, 5.05 Hz, 1 H) 2.88 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 4.25 (dd, *J*=9.09, 6.57 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 8.62 - 8.77 (m, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H) 11.97 - 12.31 (m, 1 H)

Ejemplo 73-1: Síntesis de 5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo

Ejemplo 74-1: Síntesis de 5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2S,4S)-etilo



A una solución del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (137

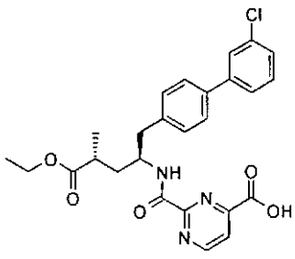
miligramos, 1.06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), y dicloro-metano (3 mililitros), se le agregan clorhidrato de 4-amino-5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (350 miligramos, 0.88 milimoles), HATU (504 miligramos, 1.33 milimoles), y trietil-amina (616 microlitros, 4.42 milimoles). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se apaga con H_2O, y el producto crudo se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida.

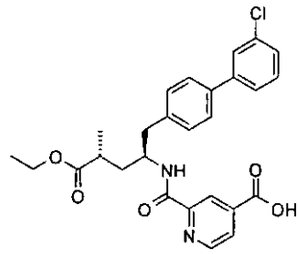
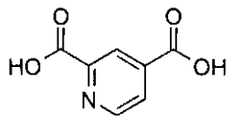
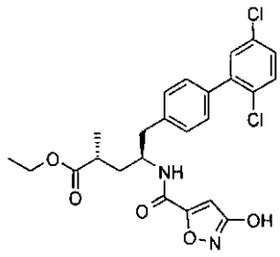
El residuo obtenido se purifica mediante HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), y entonces se purifica mediante HPLC quiral (OJ-H, 15 por ciento de EtOH (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/Heptano), y entonces se liofiliza para dar el 5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (110 miligramos), HPLC - Tiempo de retención: = 1.46 minutos (condición A); MS (m+1) = 471.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.2, 10.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.98 (ddd, *J*=14.0, 10.4, 3.7 Hz, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.23 - 4.42 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.00 (d, *J*=7.8 Hz, 3 H) 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 8.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), y el 5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2S,4S)-etilo (66 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.60 minutos

266

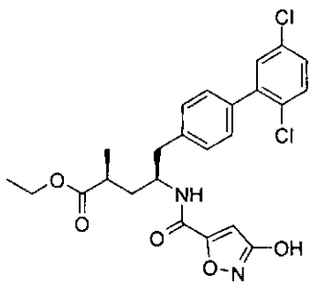
(condición A); MS (m+1) = 471.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ□ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 7.5, 3.9 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, *J*=14.0, 10.6, 6.7 Hz, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.97 - 4.10 (m, 2 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H).

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Ejemplo 73-1 y al Ejemplo 74-1, utilizando el intermediario 31 ó 31-3.

Ejemplo #	**Producto**	**Reactivo / Condiciones**	**HPLC-RT (condición)**	**MS (M+1)**
Ejemplo 75-1	 ácido 2-((2S,4R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-il)-5-etoxi-4-metil-5-oxopentan-2-il-carbamoil)-pirimidin-4-carboxílico	Intermediario 26 HATU	1.51 minutos. (C)	496.3

Ejemplo #	Producto	Reactivo / Condiciones	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 76-1	 ácido 2-((2S,4R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-il)-5-etoxi-4-metil-5-oxopentan-2-il-carbamoil)-isonicotínico	 EDCI y HOBt usados en lugar de HATU	1.65 minutos. (C)	495.3
Ejemplo 77-1	 5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo	Intermediario 20 HATU	1.63 minutos. (C)	491.2

267

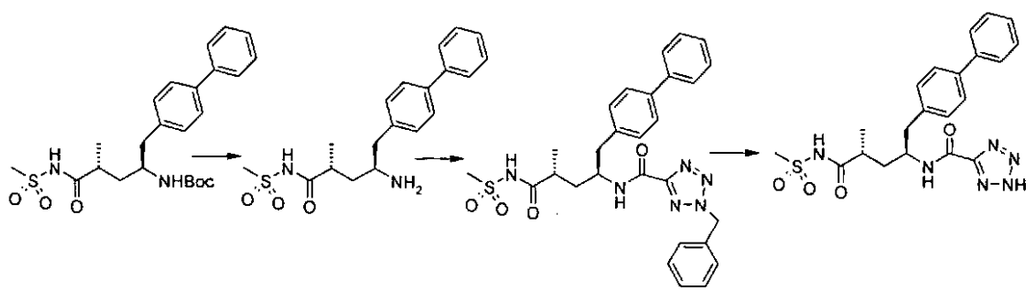
Ejemplo #	Producto	Reactivo / Condiciones	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 78-1	 5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-4-(3-hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2S,4S)-etilo	Intermediario 20 HATU	1.66 minutos. (C)	491.2

Ejemplo 75-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.15 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.97-4.02 (q, J=6.95 Hz,14.02 Hz, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.68-7.69 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.08-8.10 (d, J=5.18 Hz, 1H), 8.83-8.85 (d, J=7.33 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=4.80 Hz, 1H).

Ejemplo 76-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.20 (m, 6 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 2 H) 4.19 - 4.33 (m, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.96 (dd, *J*=4.80, 1.52 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.73 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 8.78 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H)

Ejemplo 77-1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.16 (m, 6 H) 1.65 (ddd, *J*=14.02, 10.11, 4.42 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, *J*=13.77, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75 - 2.93 (m, 2 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.54 - 7.63 (m, 1 H) 8.69 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 11.71 (br. s., 1 H)

Ejemplo 79-1: Síntesis de ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2H-tetrazol-5-carboxílico



A una solución del terbutil-éster del ácido ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-carbámico (90 miligramos, 0.195 milimoles) en dicloro-metano (3 mililitros) a

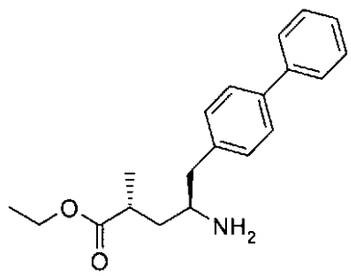
temperatura ambiente, se le agrega ácido trifluoro-acético (1 mililitro, 12.98 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente. La mezcla se concentra para dar la N-((2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoil)-metan-sulfonamida. En seguida, este producto crudo se agrega a la mitad de la solución de cloruro de 2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonilo (131 miligramos, 0.588 milimoles) en dicloro-metano a 0°C, y es seguido por la mitad de la trietil-amina (0.109 mililitros, 0.782 milimoles), y entonces, después de media hora, se agregan a la reacción las otras mitades de los reactivos. La reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente. La reacción se apaga con salmuera, y se extrae con dicloro-metano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra. La HPLC en fase inversa [del 15 al 50 por ciento de ACN-H_2O (NH_4OH al 0.1 por ciento) durante 10 minutos mediante columna de fenilo X-Bridge] proporciona la ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico. HPLC - Tiempo de retención: = 1.50 minutos (condición C), MS (M-1) = 545.3.

En seguida, una solución de la ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico en metanol/EtOAc se hidrogena bajo un globo de H_2 con catalizador de Pd/C al 10 por ciento húmedo durante 2 horas. La reacción se filtra y el catalizador se concentra. La HPLC en fase inversa [del 35 al 80 por ciento de ACN-H_2O (ácido

trifluoro-acético al 0.1 por ciento) durante 10 minutos mediante columna Sunfire C18] proporciona la ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-amida del ácido 2H-tetrazol-5-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 1.66 (ddd, *J*=13.8, 10.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, *J*=13.7, 10.7, 3.4 Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 9.19 (br. s., 1 H), 11.54 (br. s., 1 H). HPLC - Tiempo de retención: = 1.24 minutos (método C): MS (m+1) = 457.1.

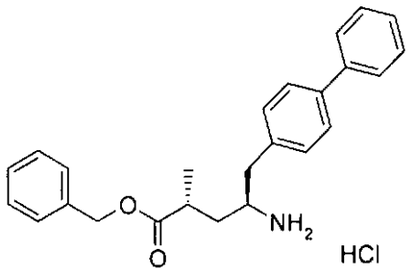
Los materiales de partida o intermediarios se preparan de la siguiente manera:

Intermediario 1: Etil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico



Empleando el mismo procedimiento descrito en la Publicación Internacional Número WO2008083967 o en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US005217996.

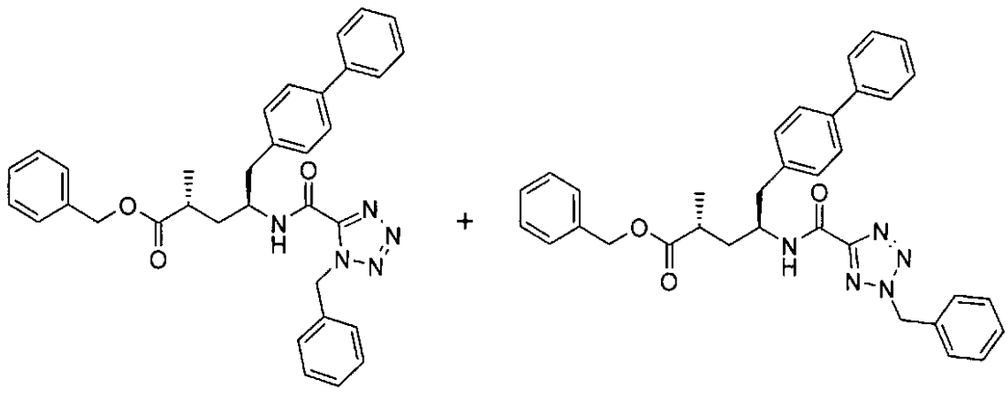
Intermediario 2: Clorhidrato de bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico



A una solución del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (preparado empleando el procedimiento descrito en la Publicación Internacional Número WO 2008083967) (1.0 gramos, 2.61 milimoles), y bromuro de bencilo (468 miligramos, 2.74 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agrega carbonato de potasio (541 miligramos, 3.91 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida y el aceite residual se purifica mediante cromatografía en columna utilizando heptano/EtOAc (4:1), para proporcionar el bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico.

En seguida, a una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico en tetra-hidrofurano (5 mililitros), se le agrega HCl 4M en dioxano (3 mililitros), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título. MS 374.4 (M+1).

Intermediario 3: Bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico

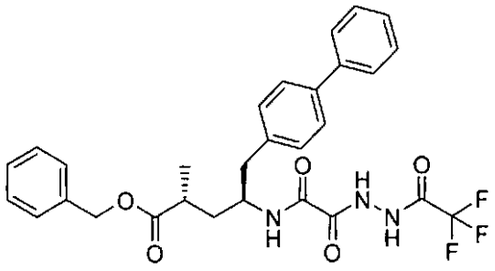


A una solución del 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-bencilo (92 miligramos, 0.224 milimoles), y Et_3N (0.078 mililitros, 0.561 milimoles)) en dicloro-metano (2 mililitros), se le agrega cloruro de bencil-H-tetrazol-5-carbonilo (mezcla de isómeros de 1- y 2-bencilo, 60 miligramos, 0.269 milimoles, preparada de acuerdo con *J.Med.Chem.* **1986**, *29*, 538-549). Después de agitar durante 0.5 horas, se agregan Et_3N (0.078 mililitros, 0.561 milimoles), y el cloruro de ácido (60 miligramos, 0.269 milimoles). Después de agitar durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar una mezcla del bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico y el bencil-éster del ácido

270

(2R,4S)-4-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.71 minutos (condición D); MS 560.0 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermediario 4: Bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazino]-acetil-amino}-pentanoico



A una suspensión de la sal de HCl del bencil-éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (800 miligramos, 2.142 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros) en un baño de hielo, se le agrega cloruro de etil-oxalilo (0.288 mililitros, 2.57 milimoles), seguido por trietil-amina (0.657 mililitros, 4.71 milimoles). La mezcla se agita en el baño de hielo durante 5 minutos, y la reacción se apaga con salmuera, y se le agrega dicloro-metano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra bajo presión

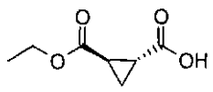
reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 20 por ciento al 40 por ciento de acetato de etilo/heptano), para dar el bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(etoxi-oxalil-amino)-2-metil-pentanoico (830 miligramos, 82 por ciento de rendimiento). HPLC - Tiempo de retención: 1.61 minutos (condición D); MS 474.0 (M+1).

En seguida, a una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(etoxi-oxalil-amino)-2-metil-pentanoico (645 miligramos, 1.362 milimoles) en EtOH (25 mililitros) a -20°C, se le agrega una solución de hidrato de hidrazina (0.066 mililitros, 1.362 milimoles) en EtOH (10 mililitros), y la mezcla se agita de -20°C a -5°C. Después de 3 horas, se agrega más hidrato de hidrazina, y se continúa agitando la reacción de -20°C a -5°C. La mezcla de la suspensión se filtra para recolectar el bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(hidrazino-oxalil-amino)-2-metil-pentanoico (555 miligramos, 89 por ciento de rendimiento). HPLC - Tiempo de retención: 1.44 minutos (condición D); MS 460.0 (M+1).

En seguida, a una solución del bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(hidrazino-oxalil-amino)-2-metil-pentanoico (200 miligramos, 0.435 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros), enfriada en un baño de hielo, se le agrega di-isopropil-etil-amina (0.099 mililitros, 0.566 milimoles), seguida por anhídrido trifluoro-acético (0.080 mililitros, 0.566 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se apaga con salmuera, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava

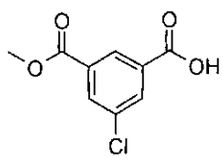
con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 1 por ciento al 5 por ciento de MeOH/DCM), para dar el bencil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-2-metil-4-{2-oxo-2-[N'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-hidrazino]-acetil-amino}-pentanoico (177 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: 1.01 minutos (condición E); MS 554.0 (M-1).

Intermediario 5: Monoetil-éster del ácido trans-1,2-ciclopropan-dicarboxílico



A una solución del trans-1,2-ciclopropan-dicarboxilato de dietilo (110 miligramos, 0.59 milimoles) en etanol (3 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (0.65 mililitros, 0.65 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. A esta mezcla, se le agregan 0.65 mililitros de HCl acuoso 1M, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

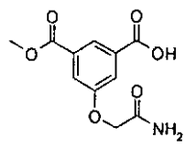
Intermediario 6: Monometil-éster del ácido 5-cloro-isoftálico



A una solución del dimetil-éster del ácido 5-cloro-isoftálico

(457 miligramos, 2 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (1.0 mililitros, 0.65 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y se agrega agua al residuo. La solución se lava con acetato de etilo, y la fase acuosa se acidifica con HCl acuoso 1M. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título. MS 213.2 (M-1); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6); δ ppm 3.91 (s, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.71 (s, 1H).

Intermediario 7: Monometil-éster del ácido 5-carbamoil-metoxi-isoftálico

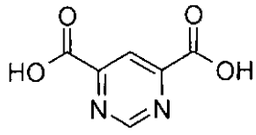


A una mezcla del dimetil-éster del ácido 5-hidroxi-isoftálico (500 miligramos, 2.38 milimoles), y cloro-acetamida (245 miligramos, 2.62 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (7 mililitros), se le agrega carbonato de potasio (986 miligramos, 7.14 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se agrega agua a la mezcla, y entonces se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La solución orgánica se concentra hasta una cuarta parte del volumen, para dar un precipitado. El sólido se filtra, se lava con acetato de etilo, y se seca bajo presión reducida, para

dar el dimetil-éster del ácido 5-carbamoil-metoxi-isoftálico. MS 268.2 (M+1);); ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 3.96 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 5.87 (s, amplia, 1H), 6.55 (s, amplia, 1H), 7.79 (s, 2H), 8.37 (s, 1H).

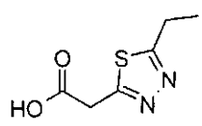
En seguida, a una solución del dimetil-éster del ácido 5-carbamoil-metoxi-isoftálico (371 miligramos, 1.39 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (1.39 mililitros, 1.39 milimoles), y la mezcla se agita a 50°C durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y se agrega agua al residuo. La solución acuosa se acidifica con HCl acuoso 1M, y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca bajo presión reducida, para dar el monometil-éster del ácido 5-carbamoil-metoxi-isoftálico. MS 254.3 (M+1); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6); δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (m 3H), 8.10 (s, 1), 13.38 (s, 1H).

Intermediario 8: Ácido pirimidin-4,6-dicarboxílico



Se prepara mediante la oxidación con $KMnO_4$ de la 2,6-dimetil-pirimidina de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Chem. Soc.* 525 (1959).

Intermediario 9: Ácido (5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-acético



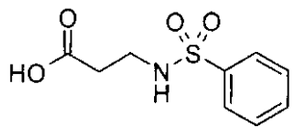
A una mezcla de etil-éster del ácido hidrazino-carbonil-acético (1.0 gramos, 6.84 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (1.77 gramos, 13.69 milimoles) en tetrahidrofurano (7 mililitros), se le agrega por goteo una solución de cloruro de propionilo (633 miligramos, 6.84 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y se lava con HCl acuoso 1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el etil-éster del acido 3-oxo-3-(N'-propionil-hidrazino)-propiónico. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.31 (q, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

En seguida, una mezcla del etil-éster del acido 3-oxo-3-(N'-propionil-hidrazino)-propiónico (600 miligramos, 2.97 milimoles), y reactivo de Lawesson (3.6 gramos, 8.90 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros), se agita a 50°C durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente del 20 al 50 por ciento de heptano/EtOAc, para eluir el producto de etil-éster del ácido (5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-acético. MS 201.2 (M+1); ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, 2H).

En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-acético (230 miligramos, 1.15 milimoles) en etanol (5 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (2 mililitros, 2.0

milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidifica con HCl acuoso 1M, y el etanol se remueve bajo presión reducida. La solución acuosa restante se liofiliza para dar el ácido (5-etil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-acético.

Intermediario 10: Ácido 3-bencen-sulfonil-amino-propiónico

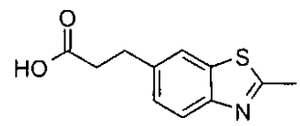


A una solución de cloruro de bencen-sulfonilo (500 miligramos, 2.83 milimoles) en piridina (10 mililitros), se le agrega etil-éster del ácido 3-amino-propiónico (672 miligramos, 8.49 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en acetato de etilo, y se lava con HCl acuoso 1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente del 10 al 50 por ciento de heptano/EtOAc, para proporcionar el etil-éster del ácido 3-bencen-sulfonil-amino-propiónico. MS 258.3 (M+1); ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$); δ ppm 1.24 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.20 Hz, 2H).

En seguida, a una solución del etil-éster del ácido 3-bencen-sulfonil-amino-propiónico (340 miligramos, 1.32 milimoles) en etanol (15 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (4 mililitros, 4.0 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase

acuosa se acidifica con HCl acuoso 1M, y la solución se liofiliza para dar el ácido 3-bencen-sulfonil-amino-propiónico.

Intermediario 11: Ácido 3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propiónico



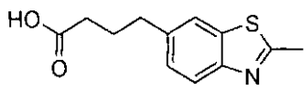
Una mezcla de 6-yodo-2-metil-benzo-[d]-tiazol (275 miligramos, 1 milimol), acrilato de metilo (103 miligramos, 1.2 milimoles), diacetoxi-paladio (22 miligramos, 0.1 milimoles), trietil-amina (304 miligramos, 3 milimoles), y MeCN (8 mililitros), se calienta en un aparato de microondas a 100°C durante 10 minutos. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano:EtOAc, 2:1), para dar el metil-éster del ácido (E)-3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-acrílico. MS 234.3 (M+1).

En seguida, una solución del metil-éster del ácido (E)-3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-acrílico en acetato de etilo (10 mililitros) se hidrogena sobre Pd/C al 10 por ciento (22 miligramos, 10 por ciento en peso) a 1 atmósfera durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de Celite, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano:EtOAc, 2:1), para dar el metil-éster del ácido 3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propiónico. MS 236.3 (M+1).

En seguida, a una solución del metil-éster del ácido 3-(2-metil-

benzotiazol-6-il)-propiónico (150 miligramos, 1.67 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (5 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se acidifica a un pH de 3 con HCl acuoso 1M, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se filtra. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación utilizando un gradiente del 10 al 100 por ciento de MeCN/agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el ácido 3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-propiónico.

Intermediario 12: Ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico

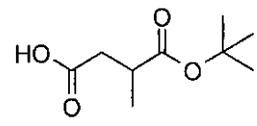


Una mezcla del 6-yodo-2-metil-benzo-[d]-tiazol (275 miligramos, 1 milimol), metil-éster del ácido but-3-enoico (100 miligramos, 1.2 milimoles), diacetoxi-paladio (22 miligramos, 0.1 milimoles), trietil-amina (304 miligramos, 3 milimoles), y MeCN (8 mililitros), se calienta en un aparato de microondas a 130°C durante 30 minutos. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano:EtOAc, 2:1), para dar el (E)-4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-metil-éster del ácido but-3-enoico. MS 248.3 (M+1). En seguida, una solución del (E)-4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-metil-éster del ácido but-3-enoico en tetrahidrofurano (10 mililitros) se hidrogena sobre Pd/C al 10 por ciento (22 miligramos, 10 por ciento

húmedo) a 1 atmósfera durante 48 horas. El catalizador se filtra a través de Celite, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano:EtOAc, 2:1), para dar el metil-éster del ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico. MS 250.4 (M+1).

En seguida, a una solución del metil-éster del ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico en EtOH (4 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (4 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se acidifica a un pH de 2 con HCl acuoso 1M, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el ácido 4-(2-metil-benzotiazol-6-il)-butírico. MS 236.3 (M+1).

Intermediario 13: 1-terbutil-éster del ácido 2-metil-succínico

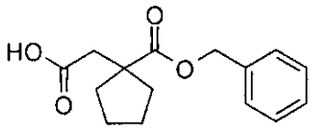


El mono-terbutil-éster del ácido succínico se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 59, 4862 (1994).

A una solución agitada de LDA (6.3 milimoles, 2M en hexano) en tetrahidrofurano (5 mililitros) a -78°C, se le agrega por goteo una solución del mono-terbutil-éster del ácido succínico (523 miligramos, 3 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros). Después de la adición, la mezcla se calienta a -20°C lentamente, y se agita a

-20°C durante 30 minutos. La solución se vuelve a enfriar a -78°C, y se agrega por goteo MeI (511 miligramos, 3.6 milimoles). La mezcla se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 18 horas. La mezcla se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el 1-terbutil-éster del ácido 2-metil-succínico.

Intermediario 14: Bencil-éster del ácido 1-carboxi-metil-ciclopentan-carboxílico



A una solución agitada de ácido ciclopentan-carboxílico (1.14 gramos, 10 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agregan K_2CO_3 (2.07 gramos, 15 milimoles), y bromuro de bencilo (1.71 gramos, 10 milimoles). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano:EtOAc, 10:1), para dar el bencil-éster del ácido ciclopentan-carboxílico.

En seguida, a una solución agitada de LDA (4 milimoles, 2M en hexano) en tetrahidrofurano (8 mililitros) a -78°C, se le agrega por goteo una solución del bencil-éster del ácido ciclopentan-carboxílico

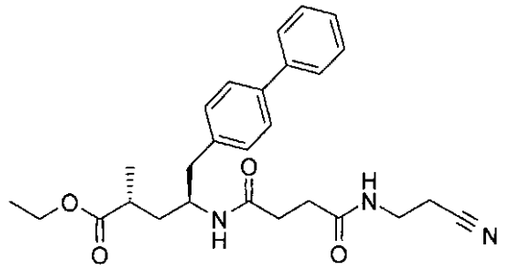
(817 miligramos, 4 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros). Después de la adición, la mezcla se agita a -78°C durante 5 horas, entonces se agrega por goteo bromuro de alilo (726 miligramos, 6 milimoles). La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces la mezcla de reacción se apaga con $NaHCO_3$ saturado. Se agrega sulfato de magnesio (2 gramos), y se agita hasta que se disuelva todo el $MgSO_4$. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano:EtOAc, 10:1), para dar el bencil-éster del ácido 1-alil-ciclopentan-carboxílico.

En seguida, se burbujea ozono a través de una solución del bencil-éster del ácido 1-alil-ciclopentan-carboxílico en cloruro de metileno (15 mililitros) durante 30 minutos, y entonces se agrega PS-trifenil-fosfina (300 miligramos), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La resina se filtra y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano: EtOAc, 10:1), para dar el bencil-éster del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopentan-carboxílico MS 247.3 (M+1).

En seguida, a una solución del bencil-éster del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopentan-carboxílico (200 miligramos, 0.81 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan óxido de plata(II) (201 miligramos, 1.62 milimoles), y NaOH acuoso 1M (0.81 mililitros de

1.0 N, 0.81 milimoles), y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidifica a un pH de 3 con HCl acuoso 1M, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el bencil-éster del ácido 1-carboxi-metil-ciclopentan-carboxílico. MS 263.3 (M+1).

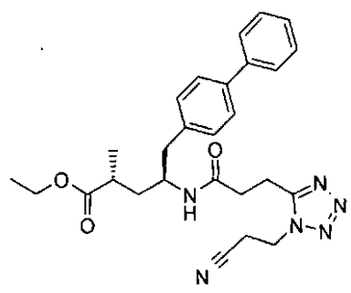
Intermediario 15: Etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-ciano-etil-carbamoil)-propionil-amino]-2-metilo pentanoico



A una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoico (preparado empleando el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US005217996) (200 miligramos, 0.486 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agregan EDC-HCl (112 miligramos, 0.583 milimoles) y HOAt (79 miligramos, 0.583 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se agregan 3-amino-propionitrilo (41 miligramos, 0.583 milimoles), y trietil-amina (0.081 mililitros, 0.583 milimoles), y se agitan durante la noche. Se agregan EDC-HCl (66 miligramos, 0.292 milimoles), HOAt (40 miligramos, 0.292

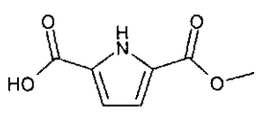
milimoles), amino-propionitrilo (21 miligramos, 0.292 milimoles), y trietil-amina (0.081 mililitros, 0.583 milimoles) adicionales. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se calienta a 50°C, y se agita durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y se lava con H_2O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-ciano-etil-carbamoil)-propionil-amino]-2-metilo pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.37 minutos (condición B); MS 464 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (d, J=7.33Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.51 (ddd, J=4.29, 0.85, 14.14Hz, 1H), 1.95 (ddd, J=4.29, 9.60, 13.89Hz, 1H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.58 (t, J=6.57Hz, 2H), 2.83 (d, J=6.57Hz, 2H), 3.45 (ddd, J=2.53, 8.00, 12.0Hz, 2H), 4.14 (ddd, J=2.53, 8.00, 14.01Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.64 (d, J=9.09Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermediario 16: Etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionil-amino}-2-metil-pentanoico



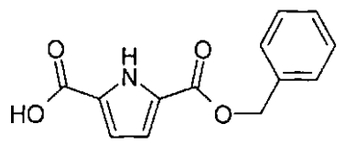
A una solución del etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-ciano-etil-carbamoil)-propionil-amino]-2-metilo pentanoico (150 miligramos, 0.324 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), se le agrega trifenil-fosfina (85 miligramos, 0.324 milimoles). Después de agitar durante 10 minutos, se agregan azodicarboxilato de di-isopropilo (0.063 mililitros, 0.324 milimoles), y trimetil-silil-azida (0.043 mililitros, 0.324 milimoles). La mezcla se agita durante 8 horas y se agregan trifenil-fosfina, azocarboxilato de di-isopropilo, y trimetil-silil-azida adicionales (cada uno: 0.324 milimoles). Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionil-amino}-2-metil-pentanoico. HPLC - Tiempo de retención: 1.42 minutos (condición B); MS 489 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.47 (ddd, J=4.29, 10.10, 14.39Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.00 (t, J=6.82Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.69 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.07Hz, 2H).

Intermediario 17: Monometil-éster del ácido 1H-pirrol-2,5-dicarboxílico



Se prepara a partir del 2-pirrol-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en *Eur. J. Org. Chem.* 2397 (1999).

Intermediario 18: Monobencil-éster del ácido 1H-pirrol-2,5-dicarboxílico



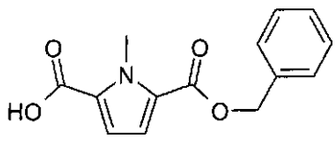
A una solución agitada del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (1.11 gramos, 10 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agregan carbonato de potasio (2.07 gramos, 15 milimoles), y (bromo-metil)-benceno (1.80 gramos, 10.50 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se agrega agua, y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano/acetato de etilo = 5:1), para dar el bencil-éster del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico.

En seguida, a una solución agitada del bencil-éster del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (2.0 gramos, 9.94 milimoles) en 1,2-dicloro-etano (15 mililitros) a 5°C, se le agregan en secuencia dimetil-formamida (1.12 gramos, 15.31 milimoles), y tricloruro de fosforilo (2.35 gramos, 15.31 milimoles). Después de la adición, la mezcla se

calienta a 50°C, y se agita durante una hora, se agrega agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano/acetato de etilo = 3:1), para dar el bencil-éster del ácido 5-formil-1H-pirrol-2-carboxílico; HPLC - Tiempo de retención: 1.64 minutos (condición C): MS 230.3 (M+1).

En seguida, a una solución agitada del bencil-éster del ácido 5-formil-1H-pirrol-2-carboxílico (1.10 gramos, 4.80 milimoles) en acetona (100 mililitros), se le agrega por goteo una solución de permanganato de potasio (1.52 gramos, 9.60 milimoles) en 150 mililitros de acetona/agua (1:1), y la mezcla se agita durante tres horas. La mezcla se vierte en una solución de 200 mililitros de $NaHSO_3$ al 10 por ciento en HCl 1N, y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 0.88 minutos (condición C): MS 244.3 (M -1).

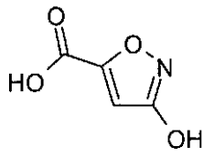
Intermediario 19: 1-metil-monobencil-éster del ácido 1H-pirrol-2,5-dicarboxílico



A una solución agitada del bencil-éster del ácido 5-formil-1H-pirrol-2-carboxílico (a partir de la preparación del intermediario 18) (400 miligramos, 1.75 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se le agregan carbonato de cesio (853 miligramos, 2.62 milimoles), y MeI (297 miligramos, 2.09 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se agrega agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el 5-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo; HPLC - Tiempo de retención: 1.26 minutos (condición C): MS 244.3 (M+1).

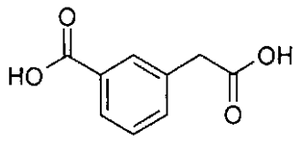
En seguida, a una solución agitada del 5-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (400 miligramos, 1.64 milimoles) en acetona (25 mililitros), se le agrega por goteo una solución de permanganato de potasio (520 miligramos, 3.29 milimoles) en 40 mililitros de acetona/agua (1:1), y la mezcla se agita durante 3 horas. La mezcla se vierte en una solución de 60 mililitros de $NaHSO_3$ al 10 por ciento en HCl 1N, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título. HPLC - Tiempo de retención: 1.10 minutos (condición C); MS 260.3 (M+H).

Intermediario 20: Ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



A una solución del metil-éster del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 miligramos, 2.0 milimoles) en metanol (7 mililitros), se le agrega NaOH 1N (4.0 mililitros, 4.0 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y se agregan al residuo 4.0 mililitros de HCl 1N,. La solución resultante se liofiliza para dar el producto, el cual se utiliza como está en las siguientes reacciones.

Intermediario 21: Ácido 3-carboxi-metil-benzoico

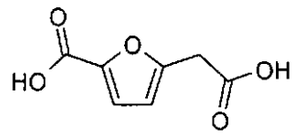


A una solución del ácido 3-bromo-metil-benzoico (2.29 gramos, 10 milimoles) en metanol (30 mililitros), se le agrega cianuro de sodio (0.49 gramos, 10 milimoles), y la mezcla se agita a 70°C durante 2 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y se agrega agua al residuo. La mezcla se extrae con éter, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 como eluyente, para dar el ácido 3-ciano-metil-benzoico.

En seguida, una mezcla del ácido 3-ciano-metil-benzoico (950 miligramos, 5.42 milimoles) en agua (2.5 mililitros), y ácido sulfúrico

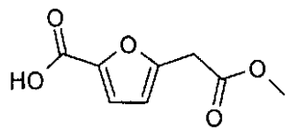
(2.5 mililitros, d 1.84) se calienta a 115°C durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca bajo presión reducida, para dar el ácido 3-carboxi-metil-benzoico.

Intermediario 22: Ácido 5-carboxi-metil-furan-2-carboxílico



A una solución del metil-éster del ácido 5-metoxi-carbonil-metil-furan-2-carboxílico (250 miligramos, 1.26 milimoles) en metanol (5 mililitros), se le agrega NaOH 1N (2.78 mililitros, 2.78 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y se agregan al residuo 2.78 mililitros de HCl 1N. La solución resultante se liofiliza para dar el producto, el cual se utiliza como está en las siguientes reacciones.

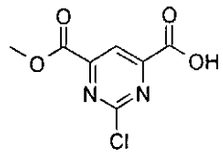
Intermediario 23: Ácido 5-metoxi-carbonil-metil-furan-2-carboxílico



A una solución del intermediario 22 (220 miligramos, 1.29 milimoles) en metanol (8 mililitros), se le agrega resina Amberlyst-15 (50 miligramos), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La resina se filtra, y el solvente se remueve bajo

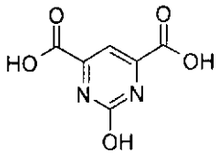
presión reducida, para dar el producto, el cual se utiliza como está en las siguientes reacciones. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.54 Hz, 1H), 10.17 (s, amplia, 1H).

Intermediario 24: Monometil-éster del ácido 2-cloro-pirimidin-4,6-dicarboxílico



A una solución agitada del 2-cloro-6-metil-pirimidin-4-carboxilato de metilo (3.73 gramos, 20 milimoles) en dioxano (20 mililitros), se le agrega dióxido de selenio (3.55 gramos, 32 milimoles), y la mezcla se calienta a 105°C durante 12 horas. La suspensión se filtra a través de Celite y se lava bien con dioxano. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el monometil-éster del ácido 2-cloro-pirimidin-4,6-dicarboxílico; HPLC - Tiempo de retención: 0.65 minutos (condición C); MS 217.2 (M+1).

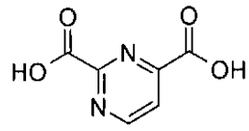
Intermediario 25: Ácido 2-hidroxi-pirimidin-4,6-dicarboxílico



En seguida, a una solución agitada del monometil-éster del ácido 2-cloro-pirimidin-4,6-dicarboxílico (120 miligramos, 0.55 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros), se le agrega NaOH 1N (1.10 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente

durante 18 horas. La solución se acidifica cuidadosamente con HCl 1N, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el ácido 2-hidroxi-pirimidin-4,6-dicarboxílico. Éste se utiliza como está en las siguientes reacciones.

Intermediario 26: Ácido pirimidin-2,4-dicarboxílico



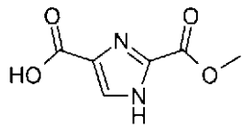
A una solución agitada del 1,3,5-triazin-2,4,6-tricarboxilato de trietilo (J. Org. Chem. **59**, 4950, 1994) (2.02 gramos, 6.80 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agrega cloruro de 1-amino-etanaminio (1.29 gramos, 13.60 milimoles). Después de la adición, la mezcla se calienta a 100°C durante 18 horas, y entonces la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano/acetato de etilo = 3:1), para dar el 6-amino-pirimidin-2,4-dicarboxilato de dietilo; HPLC - Tiempo de retención: 0.89 minutos (condición C); MS 240.3 (M+1).

En seguida, a una solución agitada de nitrito de terbutilo (268 miligramos, 2.34 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) a 60°C, se le agrega por goteo una solución de 6-amino-pirimidin-2,4-dicarboxilato de dietilo (280 miligramos, 1.17 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (0.5 mililitros), y la mezcla se calienta a 60°C

durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se vierte en HCl 1N (10 mililitros). La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, entonces se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (heptano/ acetato de etilo = 4:1), para dar el pirimidin-2,4-dicarboxilato de dietilo.

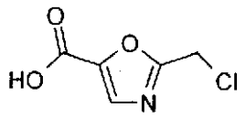
En seguida, a una solución agitada del pirimidin-2,4-dicarboxilato de dietilo (130 miligramos, 0.58 milimoles) en metanol (3 mililitros), se le agrega NaOH 1N (2 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se acidifica cuidadosamente con HCl 1N, y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el ácido pirimidin-2,4-dicarboxílico. Éste se utiliza como está en las siguientes reacciones.

Intermediario 27: 2-metil-éster del ácido 1H-imidazol-2,4-dicarboxílico



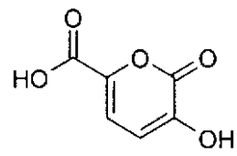
Este intermediario se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Número WO2005/040345.

Intermediario 28: Ácido 2-cloro-metil-oxazol-5-carboxílico



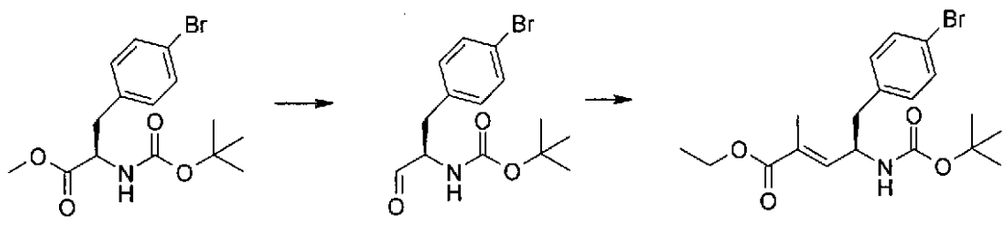
Una mezcla del etil-éster del ácido 2-cloro-metil-oxazol-5-carboxílico (*J. Chromatography B*, **674**, 167, 1995) (190 miligramos, 1 milimol), y NaOH 1N (2 mililitros, 2 milimoles), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se agrega HCl 1N (2 mililitros, 2 milimoles), y el solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título, el cual se utiliza como está en las siguientes reacciones.

Intermediario 29: Ácido 5-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-carboxílico



Este intermediario se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 932 (1961).

Intermediario 30: Etil-éster del ácido (E)-(R)-5-(4-bromo-fenil)-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico



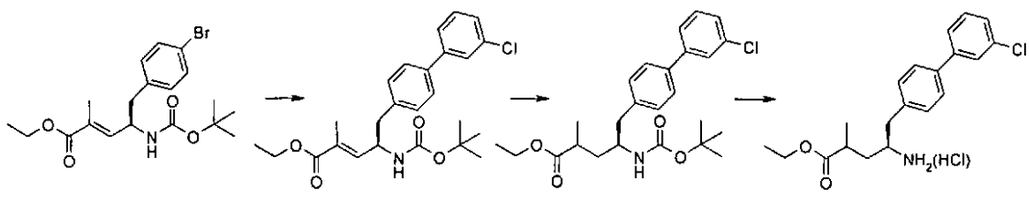
A una solución del ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-terbutoxi-carbonil-amino-propiónico (1.0 gramos, 2.91 milimoles) en N,N-

dimetil-formamida (5 mililitros), se le agrega Cs_2CO_3 (1.041 gramos, 3.2 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se agrega yodo-metano (1.031 gramos, 7.26 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas. El pH se ajusta a aproximadamente 5 a 6 mediante la adición de HCl 1N, y entonces la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran, para dar el metil-éster del ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-terbutoxi-carbonil-amino-propiónico. HPLC - Tiempo de retención: 1.49 minutos (condición C): MS 358.3 (M-1).

En seguida, a una solución del metil-éster del ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-terbutoxi-carbonil-amino-propiónico (1.0 gramos, 2.79 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), se le agrega lentamente DIBAL-H (4.85 mililitros, 1.0M en dicloro-metano) utilizando una bomba de jeringa a -78°C. Después de que se completa la adición, la reacción se apaga mediante la adición de EtOAc, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Entonces se agrega ácido tartárico de sodio y potasio saturado, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran, para dar el terbutil-éster del ácido [(R)-1-(4-bromo-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico, el cual se utiliza directamente en la siguiente reacción.

En seguida, a una solución del terbutil-éster del ácido [(R)-1-(4-bromo-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico (800 miligramos, 2.438 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), se le agrega (carbetoxiliden)-trifenil-fosforano (1.767 gramos, 4.88 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario 31: Clorhidrato de etil-éster del ácido (S)-4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico



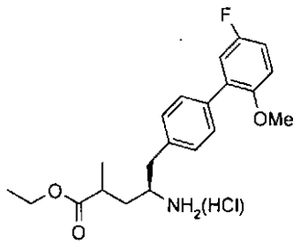
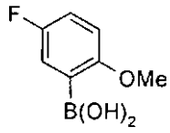
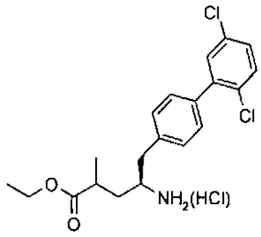
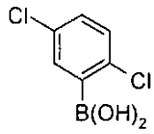
A una mezcla del etil-éster del ácido (R)-5-(4-bromo-fenil)-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (Intermediario 30) (2.6 gramos, 6.31 milimoles), ácido 3-cloro-fenil-borónico (1.085 gramos, 6.94 milimoles), y $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0.257 gramos, 0.315 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (30 mililitros), se le burbujea nitrógeno durante 10 minutos, y entonces se agrega Na_2CO_3 (6.3 mililitros de una solución acuosa 2N). La mezcla resultante se calienta a 100°C durante 2 horas, y entonces se enfría a temperatura ambiente. Se agrega una mezcla de hielo y agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se

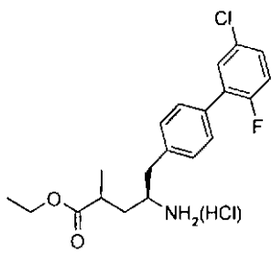
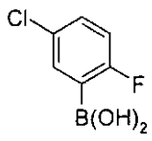
concentran, para dar el etil-éster del ácido (E)-(R)-4-terbutoxi-carbonil-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico.

En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (E)-(R)-4-terbutoxi-carbonil-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pent-2-enoico (2.5 gramos, 5.63 milimoles) en etanol (20 mililitros), se le agrega Pt/C (250 miligramos), y la mezcla se agita durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de H_2). El catalizador se filtra a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentra para dar el etil-éster del ácido (S)-4-terbutoxi-carbonil-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico.

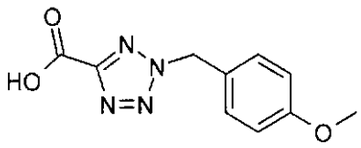
En seguida, a una solución del etil-éster del ácido (S)-4-terbutoxi-carbonil-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoico (2.47 gramos, 5.54 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se le agregan 5 mililitros de HCl (4N en dioxano), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 1.48 minutos (condición C): MS 346.2 (M+1).

Los siguientes intermediarios se sintetizan de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, utilizando una reacción de Suzuki del etil-éster del ácido (E)-(R)-5-(4-bromo-fenil)-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico con los ácidos borónicos relevantes, una reacción de hidrogenación y desprotección mediada por HCl del grupo Boc, para dar la sal de clorhidrato de la amina correspondiente.

Interme-diario #	Producto	Ácido borónico	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Interme-diario 31-2	 clorhidrato de 4-amino-5-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo		1.50 minutos. (A)	360.3
Interme-diario 31-3	 clorhidrato de 4-amino-5-(5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo		1.62 minutos. (A)	380.2

Interme-diario #	Producto	Ácido borónico	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Interme-diario 31-4	 clorhidrato de 4-amino-5-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo		0.91 minutos (B)	364.2

Intermediario 32: Ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico

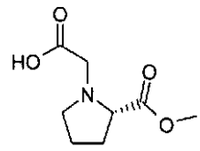


A una solución del etil-éster del ácido tetrazol-5-carboxílico de sodio (2 gramos, 12.19 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (8 mililitros), se le agrega bromuro de 4-metoxi-bencilo (3.68 gramos, 18.28 milimoles), seguido por la adición de trietil-amina (5.10 mililitros). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se agrega agua helada. La mezcla se

extrae con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar el etil-éster del ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico; HPLC - Tiempo de retención: 1.37 minutos (condición C): MS 263.2 (M+1).

En seguida, a una solución del etil-éster del ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico (1.5 gramos, 5.72 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agrega NaOH 1N (10 mililitros, 10 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y la mezcla se acidifica con HCl 1N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con salmuera, y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se remueve bajo presión reducida, para dar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 0.73 minutos (condición C): MS 233.2 (M -1).

Intermediario 33: Metil-éster del ácido (S)-1-carboxi-metil-pirrolidin-2-carboxílico



A una solución del bencil-éster del ácido cloro-acético (1.8 gramos, 9.75 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros), se le agregan el clorhidrato de metil-éster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (1.51 gramos, 11.70 milimoles), di-isopropil-etil-amina

(4.09 mililitros, 23.40 milimoles), y yoduro de tetrabutil-amonio (3.60 gramos, 9.75 milimoles), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente del 2 al 45 por ciento de EtOAc/heptano, para dar el metil-éster del ácido (S)-1-benciloxi-carbonil-metil-pirrolidin-2-carboxílico; ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

En seguida, a la solución del metil-éster del ácido (S)-1-benciloxi-carbonil-metil-pirrolidin-2-carboxílico (2.50 gramos, 9.01 milimoles) en metanol (30 mililitros)/acetato de etilo (30 mililitros), se le agrega Pd/C (300 miligramos), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de H_2) durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de un cojín de Celite, y el filtrado se evapora bajo presión reducida, para dar el compuesto del título; HPLC - Tiempo de retención: 0.94 minutos (condición C): MS 188.4 (M+1).

Intermediario 34: 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



A una solución del 2-(hidroxi-amino)-2-imino-acetato de etilo (2

gramos, 15.14 milimoles) en dioxano (15.00 mililitros), se le agregan 1,1'-carbonil-di-imidazol (2.7 gramos, 16.65 milimoles), y DBU (2.5 mililitros, 16.65 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a 80°C, la reacción se apaga con HCl 1N, y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, para dar el 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2.4 gramos). HPLC - Tiempo de retención: = 0.72 minutos (condición B); MS 159.1 (M+1).

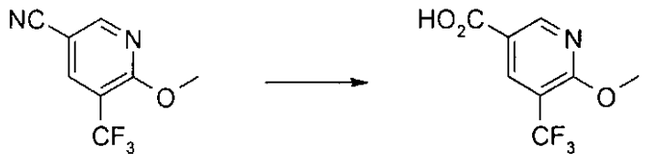
Intermediario 35: Ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico



A una solución del 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo crudo (2.4 gramos, 15.14 milimoles) en metanol (2 mililitros), se le agrega NaOH acuoso 1M (4 mililitros, 4 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con HCl 1N (5 mililitros, 5 milimoles), y el producto crudo se concentra bajo presión reducida para remover el metanol. El producto crudo se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, para dar el ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1.9 gramos).

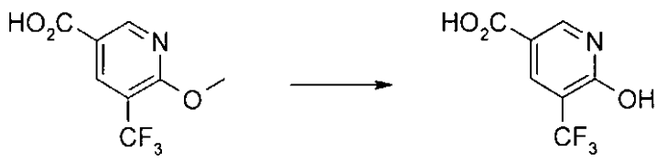
207

Intermediario 36: Ácido 6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-nicotínico



A una solución del 6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-nicotinonitrilo (2 gramos, 9.89 milimoles) en EtOH (12 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega NaOH 5 M (11.9 mililitros, 59.4 milimoles). El producto crudo se pone a reflujo durante 1.5 horas. El producto crudo se concentra para remover el EtOH. El producto crudo se diluye en éter y agua. La capa acuosa se extrae con éter. La capa acuosa se acidifica con HCl 1N, en cuyo tiempo se forma un precipitado blanco. Este producto crudo se vuelve a disolver en éter. La capa de éter se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra, para dar el ácido 6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-nicotínico (1.7 gramos).

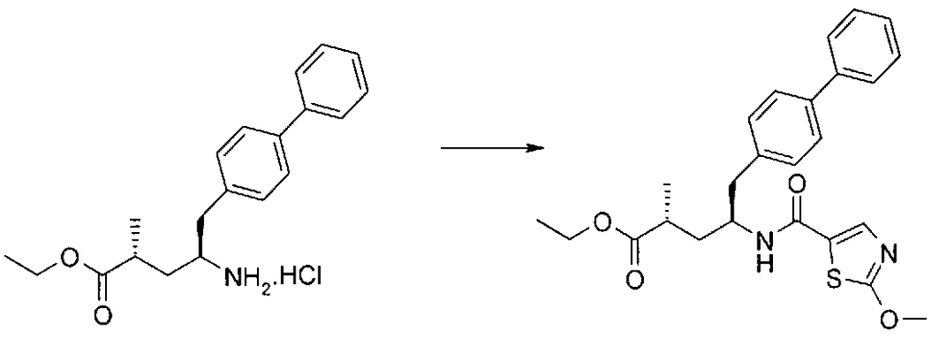
Intermediario 37: Síntesis de ácido 6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-nicotínico



A una solución de TMSCl (0.75 mililitros, 5.88 milimoles) en MeCN seco, se le agrega yoduro de potasio (0.98 gramos, 5.88 milimoles). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A este producto crudo se le agrega una

solución de ácido 6-metoxi-5-(trifluoro-metil)-nicotínico (1.3 gramos, 5.88 milimoles) en MeCN (2 mililitros). El producto crudo se agita a 80°C durante 4 horas, y a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se concentra, y se diluye en éter y HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica por medio de HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), para dar el ácido 6-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-nicotínico (377 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 0.85 minutos (condición B); MS 208.0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2 H).

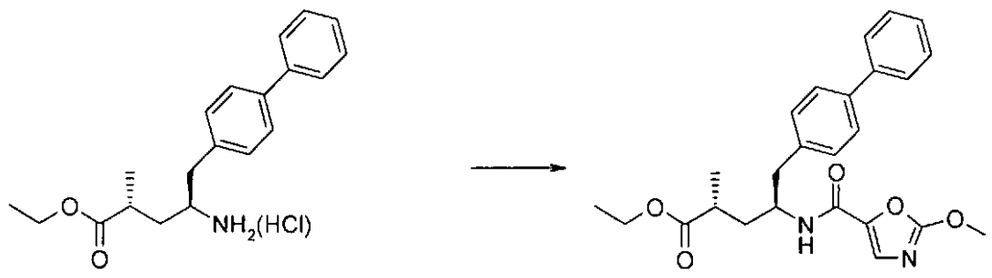
Intermediario 38: 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxi-tiazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo



A una solución del ácido 2-metoxi-tiazol-5-carboxílico (101 miligramos, 0.64 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (6 mililitros), se le agregan HOAt (107 miligramos, 0.58 milimoles), EDCI (133 miligramos, 0.69 milimoles), y trietil-amina (0.48 mililitros, 3.47 milimoles). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. A este producto crudo, se le agrega la sal de

clorhidrato de 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo. El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se apaga con HCl 1N y agua, y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea en columna utilizando del 30 por ciento de EtOAc/heptano al 70 por ciento de EtOAc/heptano, para dar el 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxi-tiazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (170 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: 1.94 minutos (condición A); MS 453.3 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.71 (ddd, *J*=14.0, 9.9, 3.9 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 2.56 - 2.73 (m, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09 - 4.18 (m, 2 H), 4.30 - 4.47 (m, 1 H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H).

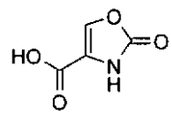
Intermediario 39: 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxi-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo



A una solución del ácido 2-metoxi-oxazol-5-carboxílico, el

intermediario 22, (68 miligramos, 0.47 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), y dicloro-metano (2 mililitros), se le agregan clorhidrato de 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (150 miligramos, 0.43 milimoles), HATU (246 miligramos, 0.65 milimoles), y trietil-amina (180 microlitros, 1.29 milimoles). Después de agitar la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con H_2O, y el producto crudo se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC en fase inversa (SunFire C18, H_2O(ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)/CH_3CN), y entonces se liofiliza para dar el 5-(bifenil-4-il)-4-(2-metoxi-oxazol-5-carboxamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (175 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.71 minutos (condición A); MS 437.5 (M+1); ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.65 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.63 (ddd, *J*=9.4, 7.1, 4.2 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 4.12 - 4.18 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 1 H) 6.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.59 (dd, *J*=8.3, 1.26 Hz, 2 H)

Intermediario 40: Ácido 2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-4-carboxílico



289

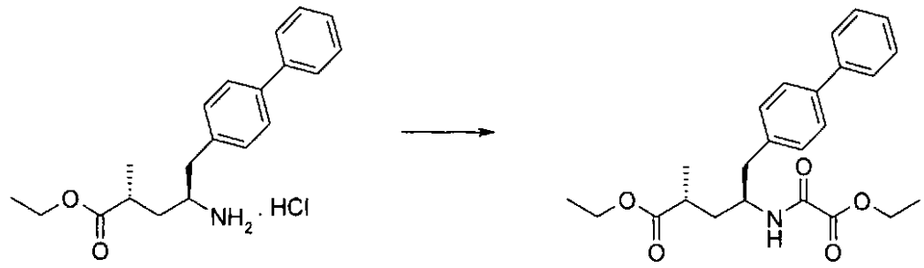
Este intermediario se prepara de acuerdo con: Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1102-1108.

Intermediario 41: Ácido 2-metoxi-oxazol-5-carboxílico



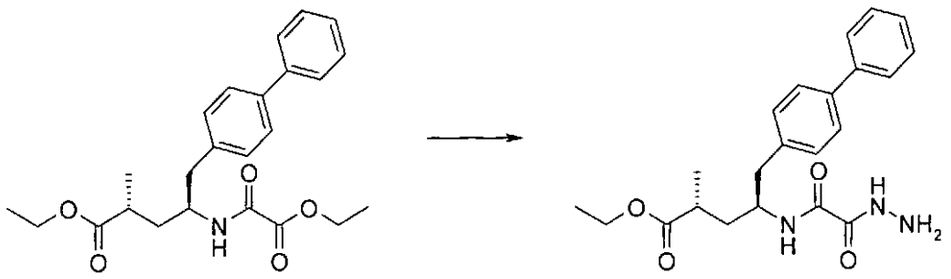
A una solución del 2-cloro-oxazol-5-carboxilato de etilo (510 miligramos, 2.90 milimoles) en MeCN anhidro (10 mililitros), y metanol anhidro (10 mililitros), se le agrega NaOMe (628 miligramos, 11.62 milimoles). El producto crudo se agita a reflujo durante 2 horas. A este producto crudo se le agrega metanol adicional. El producto crudo se pone a reflujo durante otras 4 horas. El producto crudo se enfría y entonces se concentra, y se vuelve a disolver en metanol (10 mililitros). A este producto crudo se le agrega NaOH 1 N (10 mililitros, 10 milimoles). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se apaga con HCl concentrado, el pH se ajusta a 7 por medio de un indicador de pH de papel. El producto crudo se concentra para remover el metanol. El producto crudo se diluye en agua. La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado, y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra, para dar el ácido 2-metoxi-oxazol-5-carboxílico (290 miligramos). Este ácido se utiliza sin mayor purificación. HPLC - Tiempo de retención: = 0.58 minutos (condición B); MS 144.0 (M+1).

Intermediario 42: 5-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo



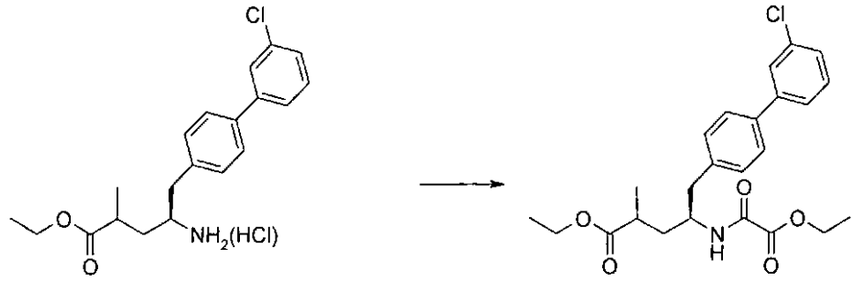
A una solución de la sal de clorhidrato de 4-amino-5-(bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (1 gramo, 2.87 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se le agrega trietil-amina (0.42 mililitros, 3.02 milimoles), seguida por 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (392 miligramos, 2.87 milimoles). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Al producto crudo se le agregan 0.2 mililitros adicionales de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo, seguido por trietil-amina (1.26 mililitros, 9.06 milimoles). El producto crudo se apaga con agua y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea utilizando del 30 por ciento de EtOAc/heptano al 50 por ciento de EtOAc/heptano para dar el 5-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxo-acetamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (970 miligramos).

Intermediario 43: 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxo-acetamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo



A una solución agitada del 5-(bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (970 miligramos, 2.34 milimoles) en metanol anhidro (20 mililitros), enfriada hasta -20°C, se le agrega por goteo una solución del 50 por ciento en peso de hidrato de hidrazina (0.15 mililitros, 2.36 milimoles) en metanol (10 mililitros). El producto crudo se deja calentar a temperatura ambiente en 2 horas, y se agita durante la noche. El precipitado blanco crudo se filtra, para dar el 5-(bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (2R,4S)-etilo (870 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.70 minutos (condición A); MS 398.2 (M+1).

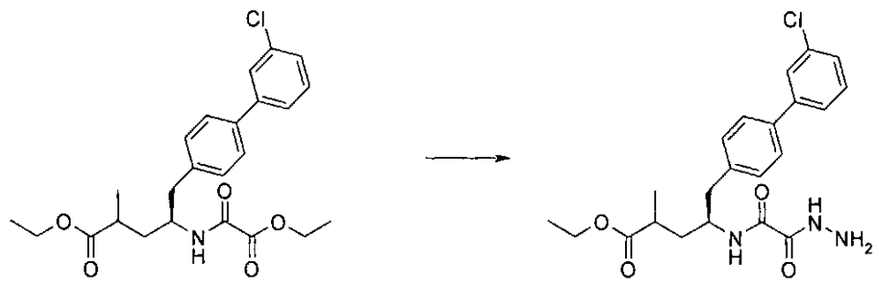
Intermediario 44: 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxo-acetamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo



A una solución de la sal de clorhidrato de 4-amino-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (600 miligramos, 1.74

milimoles) en N,N-dimetil-formamida (13.1 mililitros), se le agregan trietil-amina (0.25 mililitros, 1.82 milimoles), y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0.19 mililitros, 1.74 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar esta reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se apaga con H_2O, y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (eluyente: heptano/EtOAc = 70:30 a 50:50), para dar el 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (637 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.66 minutos (condición A); MS 446.5 (M+1).

Intermediario 45: 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo



A una solución del 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (637 miligramos, 1.43 milimoles) en metanol (40 mililitros), se le agrega una solución del 50 por ciento en peso de hidrazina (0.09 mililitros, 1.43 milimoles) en metanol (10 mililitros) a -20°C. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

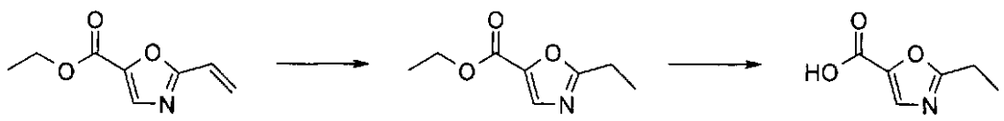
concentra bajo presión reducida, para dar el 5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)-2-metil-pentanoato de (4S)-etilo (542 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.54 minutos (condición A); MS 432.3 (M+1).

Intermediario 46: 2-vinil-oxazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de tributil-(vinil)-estanano (1.1 mililitros, 3.83 milimoles), y 2-cloro-oxazol-5-carboxilato de etilo (546 miligramos, 3.11 milimoles) en dioxano (37 mililitros), se le agrega $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (222 miligramos, 0.32 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente, y entonces se apaga con H_2O. El producto crudo se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (eluyente: heptano/EtOAc = 90:10 a 80:20), para dar el 2-vinil-oxazol-5-carboxilato de etilo (470 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 0.39 minutos (condición B); MS (m+1) = 168.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 5.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=17.7 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=17.6, 11.2 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

Intermediario 47: Ácido 2-etil-oxazol-5-carboxílico



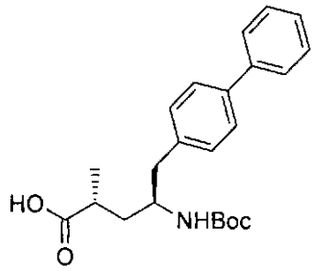
A una solución del 2-vinil-oxazol-5-carboxilato de etilo (470 miligramos, 2.81 milimoles) en metanol (7 mililitros), se le agrega Pd/C al 10 por ciento en peso (100 miligramos, 0.094 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora, el producto crudo se filtra para remover el Pd/C. El filtrado se recolecta y se concentra para dar el 2-etil-oxazol-5-carboxilato de etilo (470 miligramos). HPLC - Tiempo de retención: = 1.09 minutos (condición A); MS (m+1) = 170.3; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 2.87 (q, *J*=7.7 Hz, 2 H) 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H)

En seguida, a una solución del 2-etil-oxazol-5-carboxilato (470 miligramos, 2.81 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agrega NaOH 1N (6 mililitros, 6 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para remover el metanol, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, para dar el ácido 2-etil-oxazol-5-carboxílico (244 miligramos). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.36 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 2.89 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 5.15 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H)

Intermediario 48: Ácido ((2R,4S)-5-(bifenil-4-il)-4-(terbutoxi-

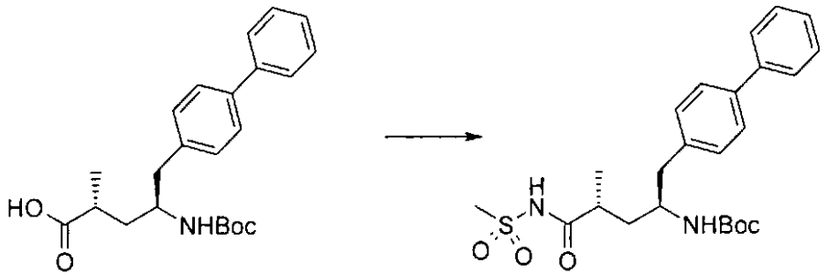
292

carbonil-amino)-2-metil-pentanoico



Empleando el mismo procedimiento descrito en la Publicación Internacional Número WO2008083967.

Intermediario 49: Terbutil-éster del ácido ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-carbámico



A una solución del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (500 miligramos, 1.304 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) a temperatura ambiente, se le agregan metil-sulfonamida (223 miligramos, 2.347 milimoles), EDC.HCl (450 miligramos, 2.347 milimoles), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (284 miligramos, 2.086 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.501 mililitros, 2.87 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga con salmuera, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio

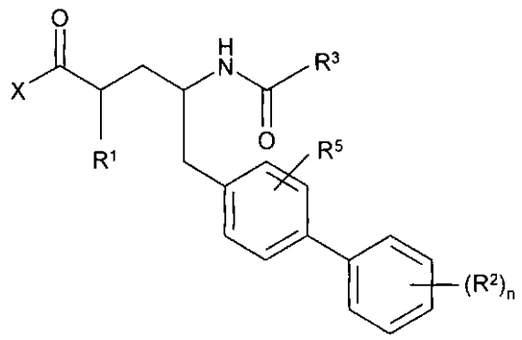
anhidro, se filtra, y se concentra. La HPLC en fase inversa [del 15 al 60 por ciento de ACN-H_2O (NH_4OH al 0.1 por ciento) durante 10 minutos mediante columna de fenilo X-Bridge] proporciona el terbutil-éster del ácido ((1S,3R)-1-bifenil-4-il-metil-4-metan-sulfonil-amino-3-metil-4-oxo-butil)-carbámico (333 miligramos, 55 por ciento). HPLC - Tiempo de retención: = 1.03 minutos (condición D), MS (m-1) = 495.5, MS (m-55) = 405.3, MS (m-99) = 361.3.

Se puede ver que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la actividad de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de las enfermedades y condiciones asociadas con la actividad de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11), tales como las enfermedades dadas a conocer en la presente.

Se entenderá que la invención se ha descrito a manera de ejemplo solamente, y que se pueden hacer modificaciones mientras que permanezcan dentro del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo; en donde R^b y R^c por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es $A^1C(O)X^1$ o A^2-R^4;

R^4 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, hidroxi-

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, nitro, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, -C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-SO_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y bencilo;

R^5 es H, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NR^bR^c$, $-NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NHS(O)_2$-bencilo u -O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$;

A^1 es un enlace o un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

A^1 es un alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado; o

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; y A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$; o

A^1 es -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-, -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heteroaril- o -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heterociclil-, en donde A^1 puede estar en cualquier dirección; y

A^2 es un enlace o un alquileno lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del

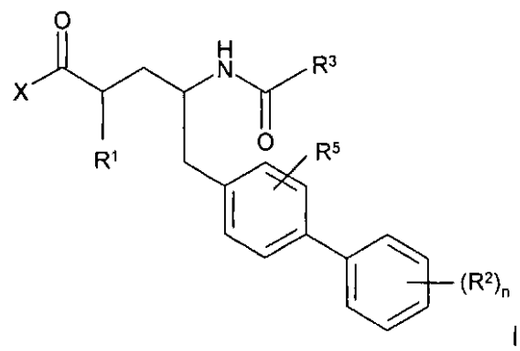
grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NO_2, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo; en donde R^b y R^c por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es $A^1C(O)X^1$ o A^2-R^4;

R^4 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, nitro alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, -$NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -SO_2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y bencilo;

R^5 es H, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o NR^bR^c, -O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo

que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$;

A^1 es un enlace o un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; en donde A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H,

y $OCH_2C(O)NH_2$; o

A^1 es -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-, -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heteroaril- o -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-heterociclil-, en donde A^1 puede estar en cualquier dirección; y

A^2 es un enlace o un alquileno lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono; opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o de un heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos

de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, NR^bR^c, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, o heterociclilo; en donde R^b y R^c, por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es $A^1C(O)X^1$ o A^2-R^4;

R^4 es arilo o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, -$NHS(O)_2$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -SO_2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y bencilo;

R^5 es H; y

X y X^1 son independientemente OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o NR^bR^c;

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, O-acetato, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; en donde dos grupos alquilo geminales pueden combinarse opcionalmente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

A^1 es un alquileno lineal de 1 a 4 átomos de carbono en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo seleccionado a partir de O, NR^a; en donde A^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en donde R^a por cada presentación, es independientemente H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o $CH_2C(O)OH$; o

A^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un heterociclilo, un fenilo o un heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_2H, y $OCH_2C(O)NH_2$; y

A^2 es un enlace o un alquileno lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, O-acetato, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

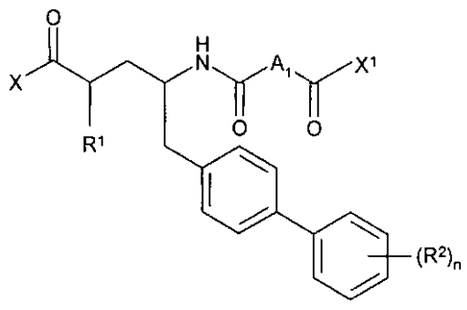
en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5 a 10 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5

heteroátomos, y

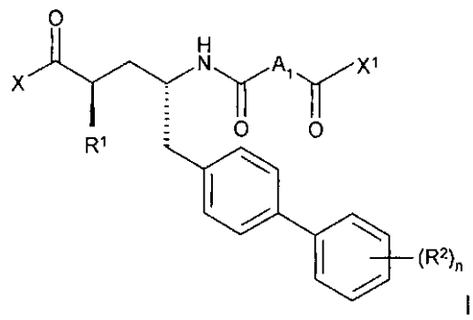
cada heterociclilo es una fracción monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática, la cual comprende de 4 a 7 átomos del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o heterociclilo se selecciona independientemente a partir de O, N y S;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, que tiene las fórmulas II o IIA:



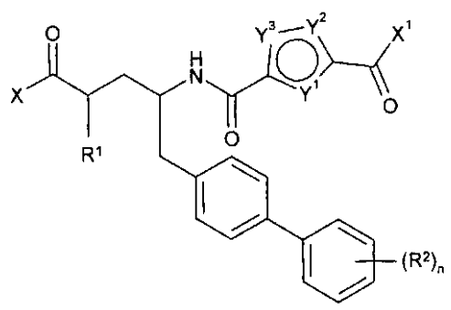
II



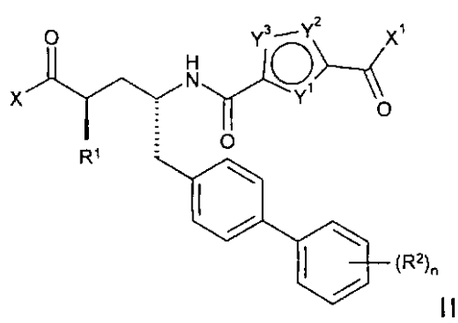
IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene las fórmulas III o IIIA:



III

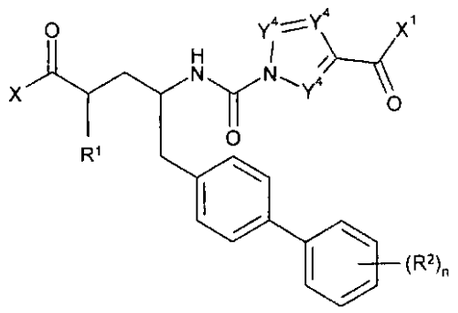


IIIA

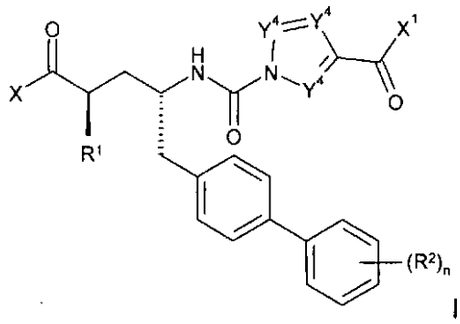
en donde Y^1, Y^2 e Y^3 son independientemente N, NH, S, O o CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene las fórmulas IV o IVA:



IV

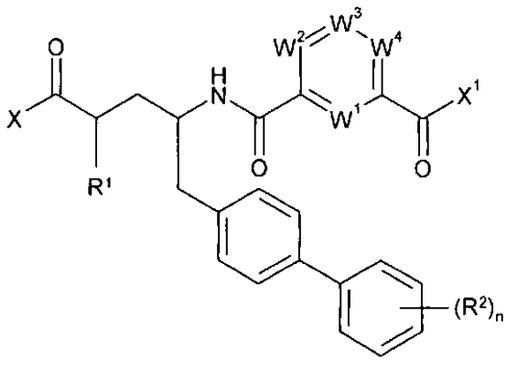


IVA

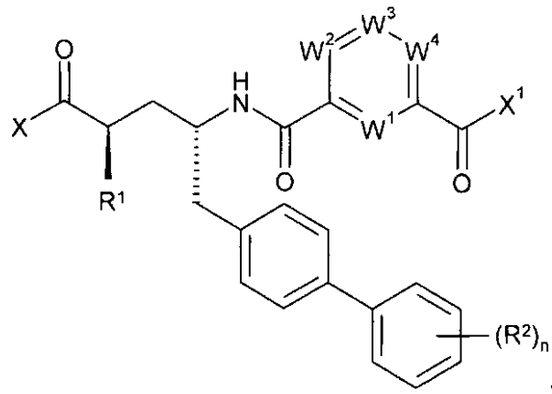
en donde cada Y^4 es independientemente N, S, O o CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene las fórmulas V o VA:



V

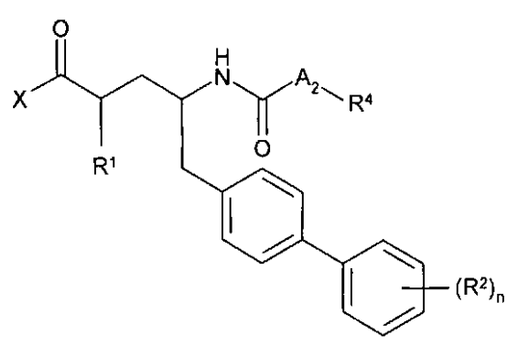


VA

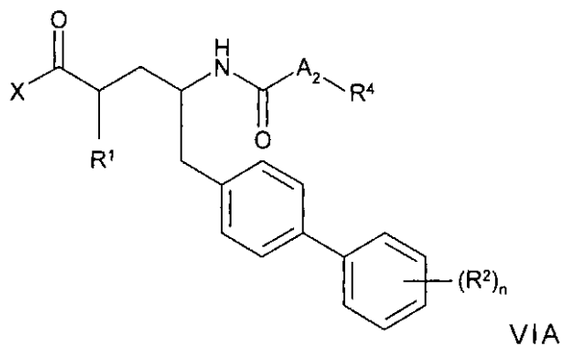
en donde W^1, W^2, W^3 y W^4 son independientemente N o CR^e, en donde cada R^e se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, NR^bR^c, OCH_2CO_{2H} y $OCH_2C(O)NH_2$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, que tiene las fórmulas VI o VIA:



VI



VIA

en donde A^2 es $(CH_2)_p$ y p es 0, 1, 2 ó 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde A^2 es un enlace, R^4 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en oxazol, pirrol, pirazol, iso-oxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, oxadiazolona, tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y bencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es metilo, R^2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, n es 0, 1 ó 2, y X y X^1 son independientemente OH u -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a

10, en donde n es 1 ó 2; R^2 es meta-cloro, y el otro grupo R^2 opcional es halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

13. Una combinación que comprende: un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir de un inhibidor de HMG-Co-A-reductasa, un bloqueador de los receptores de angiotensina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un bloqueador del canal de calcio, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimético de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador de los receptores de aldosterona, un bloqueador de los receptores de endotelina, un inhibidor de sintasa de aldosterona, un inhibidor de CETP, y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

14. Un método para inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. en un sujeto que lo necesite, el cual comprende: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11 en un sujeto que lo necesite, el cual comprende: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal, edema cíclico, enfermedad de Menières, hiperaldosteronismo, hipercalciuria,

ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto a pre-término, pre-eclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión y condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales, sanado de heridas, choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, ateroesclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento.

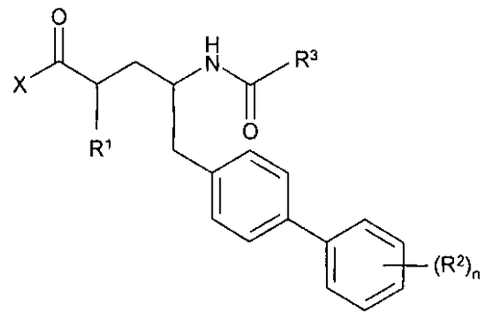
18. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

19. El uso de la reivindicación 18, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria,

hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal, edema cíclico, enfermedad de Menières, hiperaldosteronismo, hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto a pre-término, pre-eclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión y condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales, sanado de heridas, choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, ateroesclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, X y n se definen en la presente. La invención también se refiere a un método para la elaboración de los compuestos de la invención, y a sus usos terapéuticos. La presente invención proporciona además una combinación de agentes farmacológicamente activos y una composición farmacéutica.

* * * * *

302

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference 53600-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/EP2010/057213	International filing date *(day/month/year)* 26 May 2010 (26.05.2010)	Priority date *(day/month/year)* 28 May 2009 (28.05.2009)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☒	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 29 November 2011 (29.11.2011)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt05.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2010/057213	26.05.2010	28.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C233/45 C07C233/57 C07C233/64 A61K31/166 A61K31/165

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Grammenoudi, S Telephone No. +49 89 2399-8324

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/057213

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-19
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/EP2010/057213

SECTION V

D1= US-A-5 217 996

1 The present application relates to compounds which are useful as neutral endopeptidase (NEP) inhibitors.

2 Document D1 discloses NEP inhibitors of a generic formula Ia which overlaps with generic formula (I') according to present claim 1 (cf. D1, column 6, lines 18-66). The compounds and the pharmaceutical compositions comprising them (cf. D1, column 18, lines 4-64) are particularly useful for the treatment of conditions or disorders responsive to the inhibition of neutral endopeptidase EC 3.4 24.11, such as hypertension (cf. D1, column 1, lines 14-36). Claim 1 neither contributes any new element to the technical teaching according to D1, nor there exists a reasoned statement in the prior art document dissuading the person skilled in the art from practising the technical teaching of D1 in the range of overlap.

Accordingly, the subject-matter of independent claims 1, 12-15, 17 and 18 is not novel, thereby not meeting the requirements of Article 33(2) PCT.

3 As a result of the above novelty objection, claim 1 does not comply with the requirements of Rule 13.1 PCT. In order to be regarded as uniform, the claimed compounds should have had in common a significant structural element which is distinctive in view of the prior art (cf. PCT Guidelines 10.17).

4 Dependent claims 2-11, 16 and 19 do not appear to contain any features which, in combination with the features of any claims to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step [Art. 33(2) and (3) PCT].

In view of the paragraph bridging pages 1 and 2 of the description, the problem underlying the present application is seen in the provision of further compounds inhibiting NEP, especially EC 3.4 24.11. This technical problem can only be regarded

as having been solved if, in deciding the issue under Article 33(3) PCT, it would be credible that substantially all compounds claimed possess the aforementioned properties.

It is accepted as common general knowledge that the properties of chemical compounds largely depend on their chemical structure and that even small structural differences may cause major changes in biological activity. Indeed, the inhibitory activity of compounds 3-32 and 49-2 is higher by a factor of 142 and 4733 respectively than the inhibitory activity of structurally close compound 9-1 (cf. Table 1). Taking into account the large scope of claims 1-11 as compared to the relatively narrow range covered by the compounds of Table 1 (R^1 = CH_3; R^2 = H and Cl; R^4 = 2-methylbenzothiazol-6-yl, 1-*H*-tetrazol-5-yl and 3-hydroxyisoxazol-5-yl; R^5 = H; X and X^1 = H; A^1 = 1,3-phenylenyl, 1,2-isobutylenyl, -$NHCH_2$-, unsubstituted monocyclic heterocyclyl and heteroarylenyl; A^2 = bond and 1,3-propylenyl, n = 0 and 1), it is inherently quite unlikely that each of the claimed substituted aminobutyric derivatives will be capable of NEP inhibition. Claims 1-11 are not deemed to represent a reasonable generalisation of the compounds according to Table 1.

5 Claims 14-16, 18 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

SECTION VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1 (a) (ii) PCT, the relevant background art disclosed in document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/EP2010/057213

SECTION VIII

1 It is stated in the description on page 33 that the present invention also provides prodrugs of the compounds of the present invention that converts *in vivo* to the compounds of the present invention. This statement renders the scope of the application unclear since the skilled person is not in a position to decide without undue burden of experimentation whether a particular compound represents a prodrug of a searched compound. Such a definition merely describes the result to be achieved instead of providing the technical features necessary to achieve this result (Art. 6 PCT).

2 The expressions "about" and "approximately" in connection with ranges (cf. pages 36, 44, 46 and 47) as well as the phrases "and the like" (cf. pages 28, 31, 33, 35 and 44) and "etc." (cf. pages 42 and 45) render the scope of the application unclear (Art. 6 PCT).

3 The general statement on page 196, lines 3-4 implies that the extent of the protection may be expanded in some vague and not precisely defined manner (cf. PCT- Guidelines 5.30), and when used to interpret the claims renders them also unclear, contrary to the requirements of Article 6 PCT.

306

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2010/057213	26.05.2010	28.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C233/45 C07C233/57 C07C233/64 A61K31/166 A61K31/165

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Grammenoudi, S Telephone No. +49 89 2399-8324

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/057213

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-19
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/057213

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

SECTION V

D1= US-A-5 217 996

1 The present application relates to compounds which are useful as neutral endopeptidase (NEP) inhibitors.

2 Document D1 discloses NEP inhibitors of a generic formula Ia which overlaps with generic formula (I´) according to present claim 1 (cf. D1, column 6, lines 18-66). The compounds and the pharmaceutical compositions comprising them (cf. D1, column 18, lines 4-64) are particularly useful for the treatment of conditions or disorders responsive to the inhibition of neutral endopeptidase EC 3.4 24.11, such as hypertension (cf. D1, column 1, lines 14-36). Claim 1 neither contributes any new element to the technical teaching according to D1, nor there exists a reasoned statement in the prior art document dissuading the person skilled in the art from practising the technical teaching of D1 in the range of overlap.

Accordingly, the subject-matter of independent claims 1, 12-15, 17 and 18 is not novel, thereby not meeting the requirements of Article 33(2) PCT.

3 As a result of the above novelty objection, claim 1 does not comply with the requirements of Rule 13.1 PCT. In order to be regarded as uniform, the claimed compounds should have had in common a significant structural element which is distinctive in view of the prior art (cf. PCT Guidelines 10.17).

4 Dependent claims 2-11, 16 and 19 do not appear to contain any features which, in combination with the features of any claims to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step [Art. 33(2) and (3) PCT].

In view of the paragraph bridging pages 1 and 2 of the description, the problem underlying the present application is seen in the provision of further compounds inhibiting NEP, especially EC 3.4 24.11. This technical problem can only be regarded

as having been solved if, in deciding the issue under Article 33(3) PCT, it would be credible that substantially all compounds claimed possess the aforementioned properties.

It is accepted as common general knowledge that the properties of chemical compounds largely depend on their chemical structure and that even small structural differences may cause major changes in biological activity. Indeed, the inhibitory activity of compounds 3-32 and 49-2 is higher by a factor of 142 and 4733 respectively than the inhibitory activity of structurally close compound 9-1 (cf. Table 1). Taking into account the large scope of claims 1-11 as compared to the relatively narrow range covered by the compounds of Table 1 (R^1 = CH_3; R^2 = H and Cl; R^4 = 2-methylbenzothiazol-6-yl, 1-*H*-tetrazol-5-yl and 3-hydroxyisoxazol-5-yl; R^5 = H; X and X^1 = H; A^1 = 1,3-phenylenyl, 1,2-isobutylenyl, -$NHCH_2$-, unsubstituted monocyclic heterocyclyl and heteroarylenyl; A^2 = bond and 1,3-propylenyl, n = 0 and 1), it is inherently quite unlikely that each of the claimed substituted aminobutyric derivatives will be capable of NEP inhibition. Claims 1-11 are not deemed to represent a reasonable generalisation of the compounds according to Table 1.

5 Claims 14-16, 18 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

SECTION VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1 (a) (ii) PCT, the relevant background art disclosed in document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

SECTION VIII

1 It is stated in the description on page 33 that the present invention also provides prodrugs of the compounds of the present invention that converts *in vivo* to the compounds of the present invention. This statement renders the scope of the application unclear since the skilled person is not in a position to decide without undue burden of experimentation whether a particular compound represents a prodrug of a searched compound. Such a definition merely describes the result to be achieved instead of providing the technical features necessary to achieve this result (Art. 6 PCT).

2 The expressions "about" and "approximately" in connection with ranges (cf. pages 36, 44, 46 and 47) as well as the phrases "and the like" (cf. pages 28, 31, 33, 35 and 44) and "etc." (cf. pages 42 and 45) render the scope of the application unclear (Art. 6 PCT).

3 The general statement on page 196, lines 3-4 implies that the extent of the protection may be expanded in some vague and not precisely defined manner (cf. PCT- Guidelines 5.30), and when used to interpret the claims renders them also unclear, contrary to the requirements of Article 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53600-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2010/057213	International filing date *(day/month/year)* 26/05/2010	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 28/05/2009
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C233/45 C07C233/57 C07C233/64 A61K31/166 A61K31/165
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 217 996 A (KSANDER GARY [US]) 8 June 1993 (1993-06-08) column 1, lines 14-65; column 6, lines 18-66	1-19
A	KSANDER G M ET AL: "DICARBOXYLIC ACID DIPEPTIDE NEUTRAL ENDOPEPTIDASE INHIBITORS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 10, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 1689-1700, XP002340280, Table 3	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 November 2010	07/12/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016	Grammenoudi, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/057213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5217996 A	08-06-1993	AU 666902 B2	29-02-1996
		AU 3184293 A	29-07-1993
		CA 2087652 A1	23-07-1993
		EP 0555175 A1	11-08-1993
		FI 930195 A	23-07-1993
		HU 63376 A2	30-08-1993
		JP 5310664 A	22-11-1993
		NO 930193 A	23-07-1993
		NZ 245716 A	26-07-1995
		US 5354892 A	11-10-1994
		ZA 9300421 A	22-07-1993

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-165097- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:55:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 309

Act. 411 PRESENTACION Folios: 310

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐