

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-076695- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 10:00:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 142



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBAMOIL-METIL-AMINO-ACÉTICO
SUSTITUIDO COMO INHIBIDORES DE NEP NOVEDOSOS.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 10 de Mayo de 2012

P2012/000034



No. 12-076695- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 10:00:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 142

Se radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000034

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

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. ☒ 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/EP2010/067781

Fecha Noviembre 18, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/061271 A1

Fecha Mayo 26, 2011

6

Título (54) DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBAMOIL-METIL-AMINO-ACÉTICO
SUSTITUIDO COMO INHIBIDORES DE NEP NOVEDOSOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 231/40; C07D 257/06; C07D 261/14; A61K
31/41; A61K 31/42; A61K 31/415; A61P 7/10.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

US

Noviembre 20, 2009

61/263,137

US

Junio 30, 2010

61/359,914

9

Comprobante de pago No. 12-0040908

Fecha Abril 26, 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **08-102832**



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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.



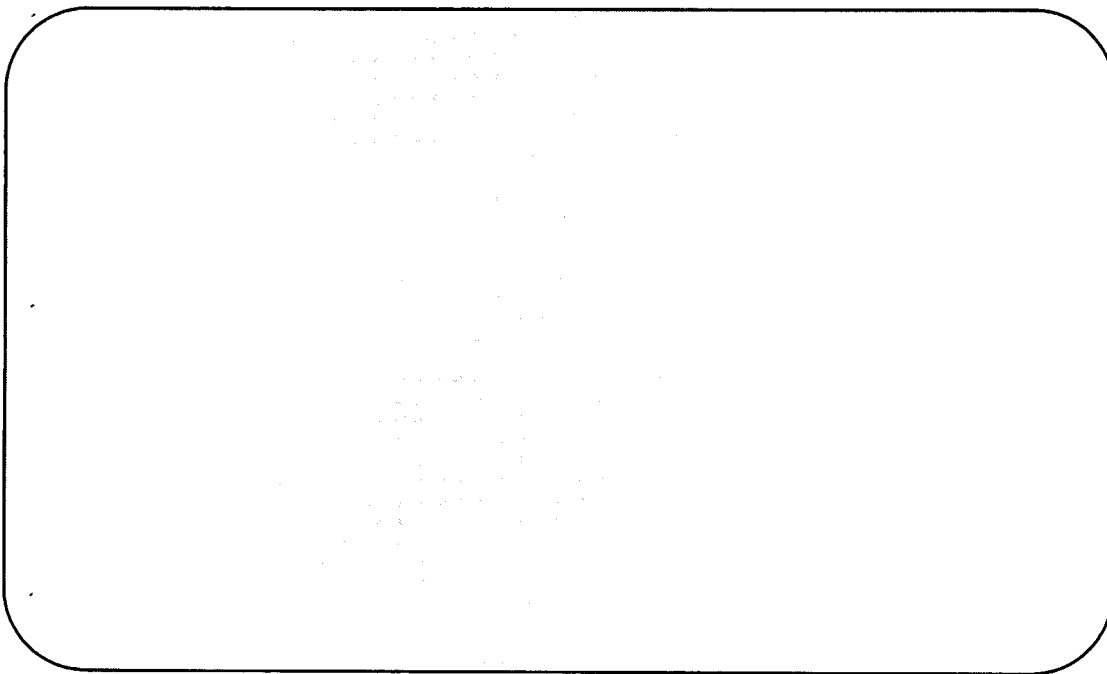
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/067781

IWAKI, Yuki

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.
400 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
United States of America
Nacionalidad: Japonesa

KAWANAMI, Toshio

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.
100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
United States of America
Nacionalidad: Japonesa

KSANDER, Gary Michael

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.
100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
United States of America
Nacionalidad: Estadounidense

MOGI, Muneto

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.
100 Technology Square,
Cambridge, Massachusetts 02139
United States of America
Nacionalidad: Japonesa

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0040908
		Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

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	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

SON: QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-076695- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 10:00:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 142

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 26 de 2012 - 10:45:23

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 Minjusticia

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
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.

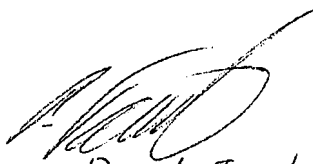
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, 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:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

2

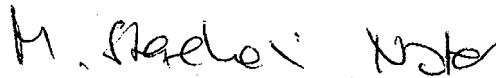
Attestation

- 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)



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. H. Stalder

3. in his/her function as off. Leg.

4. and certified by the seal of the Government

Certified 23. Aug. 2006

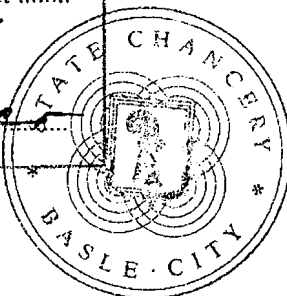
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 8'049/18'584

9. Seal/stamp: 10. Signature: Fischer

Heidi Fischer



53875-WO-PCT

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(i v)		an assignment from IWAKI, Yuki to NOVARTIS AG, dated 05 November 2010 (05.11.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from KAWANAMI, Toshio to NOVARTIS AG, dated 05 November 2010 (05.11.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from KSANDER, Gary Michael to NOVARTIS AG, dated 09 November 2010 (09.11.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MOGI, Muneto to NOVARTIS AG, dated 08 November 2010 (08.11.2010)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 May 2011 (26.05.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/061271 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 231/40 (2006.01) *A61K 31/42* (2006.01)
C07D 257/06 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/067781

(22) International Filing Date:

18 November 2010 (18.11.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/263,137 20 November 2009 (20.11.2009) US
61/359,914 30 June 2010 (30.06.2010) US

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

(72) Inventors; and

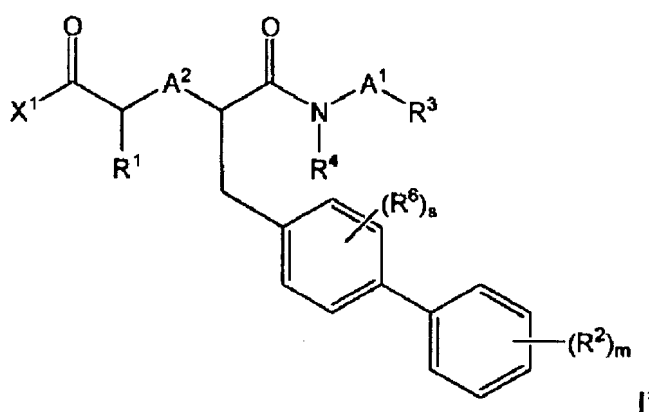
(75) Inventors/Applicants (for US only): **IWAKI, Yuki** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KAWANAMI, Toshio** [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 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).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; 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,

(54) Title: SUBSTITUTED CARBAMOYLMETHYLAMINO ACETIC ACID DERIVATIVES AS NOVEL NEP INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides a compound of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , A^1 , A^2 , X^1 , s and m 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.

**Substituted carbamoylmethylamino acetic acid derivatives
as novel NEP 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:

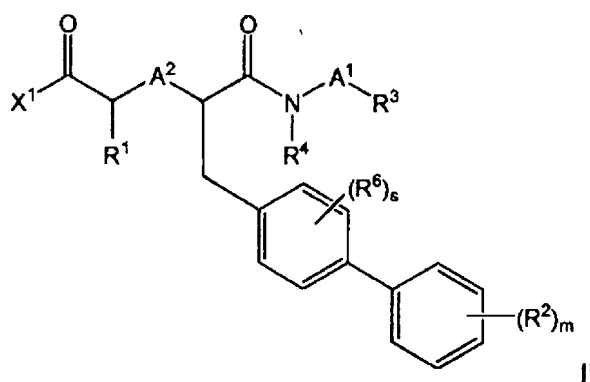
The aim of the present invention is to provide novel compounds which are useful as neutral endopeptidase inhibitors, e.g. as inhibitors of the ANF-degrading enzyme in

- 2 -

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.

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 IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the compounds of the examples.

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



wherein:

X^1 is OH, $-O-C_{1-7}$ alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ alkyl or $-NHS(O)_2$ -benzyl, wherein R^a and R^b for each occurrence are independently H or C_{1-7} alkyl;

R^1 is H, C_{1-6} alkyl or C_{6-10} -aryl- C_{1-6} alkyl, wherein alkyl is optionally substituted with benzyloxy, hydroxy or C_{1-6} alkoxy;

for each occurrence, R^2 is independently C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, halo, C_{1-6} -alkyl, cyano or trifluoromethyl;

A^2 is O or NR^5 ;

R^4 and R^5 are independently H or C_{1-6} alkyl;

A^1 is a bond or C_{1-3} alkylene chain;

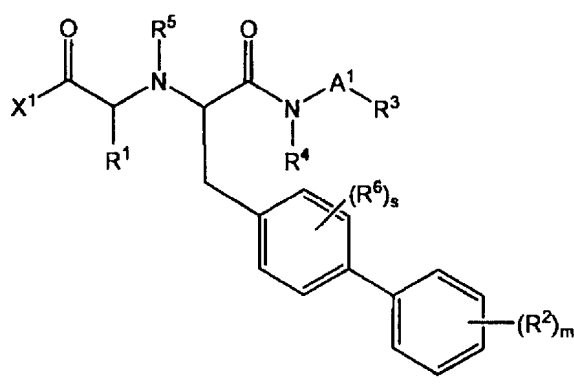
R^3 is a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{6-10} -aryl or C_{3-7} -cycloalkyl, wherein each heteroaryl, aryl or cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, CO_2H and CO_2C_{1-6} alkyl;

R^6 for each occurrence is independently halo, hydroxy, C_{1-7} alkoxy, halo, C_{1-7} alkyl or halo- C_{1-7} alkyl; or

- 3 -

R^4 , A^1-R^3 , together with the nitrogen to which R^4 and A^1-R^3 are attached, form a 4- to 7-membered heterocyclyl or a 5- to 6-membered heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, CO_2H and CO_2C_{1-6} alkyl; and m is 0 or an integer from 1 to 5; s is 0 or an integer from 1 to 4; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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



wherein:

X^1 represent OH or $O-C_{1-6}$ -alkyl;

R^1 is H, C_{1-6} alkyl or C_{6-10} -aryl- C_{1-6} alkyl;

for each occurrence, R^2 is independently C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, halo, C_{1-6} -alkyl, cyano or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are independently H or C_{1-6} alkyl;

A^1 is a bond or C_{1-3} alkylene chain;

R^3 is a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{6-10} -aryl or C_{3-7} -cycloalkyl, wherein each heteroaryl, aryl or cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, CO_2H and CO_2C_{1-6} alkyl;

R^6 for each occurrence is independently halo, hydroxy, C_{1-7} alkoxy, halo, C_{1-7} alkyl or halo- C_{1-7} alkyl; or

R^4 , A^1-R^3 , together with the nitrogen to which R^4 and A^1-R^3 are attached, form a 4- to 7-membered heterocyclyl or a 5- to 6-membered heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, CO_2H and CO_2C_{1-6} alkyl; and

m is 0 or an integer from 1 to 5;
s is 0 or an integer from 1 to 4; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic 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 retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure (including edema and salt retention), cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (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, gastric-acid secretion dysfunction, hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, type-2 diabetes, metabolic syndrome, diabetic complications and atherosclerosis, male and female sexual dysfunction.

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

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-IV, 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 pharmaceutical compositions, comprising a compound according to anyone of Formulae I-IV, 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-IV, 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-IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such that neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 is inhibited.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definition:

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 6 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_{1-6} alkyl" refers to a hydrocarbon having from one to six carbon atoms. The term "alkylene" refers to a divalent alkyl radical, wherein alkyl 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. Dihaloalkyl 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-C₁₋₆alkyl" refers to a hydrocarbon having one to six 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 1-6, more preferably about 1-4 carbons.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or partially unsaturated 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 "C₃₋₇ cycloalkyl" refers to a cyclic hydrocarbon groups having 3 to 7 carbon atoms.

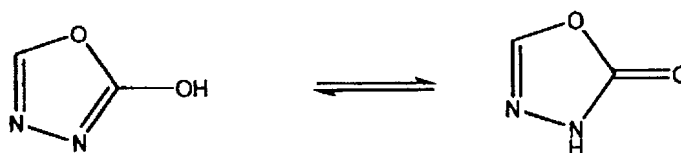
The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6-10 carbon atoms in the ring portion. The term "aryl" also refer to a group in which the aromatic ring is fused to a cycloalkyl ring, where the radical of attachment is on the aromatic ring or on the fused cycloalkyl ring. Representative examples of aryl are phenyl, naphthyl, hexahydroindyl, indanyl or tetrahydronaphthyl. The term "C₆₋₁₀ aryl" refers to an aromatic hydrocarbon groups having 6 to 10 carbon atoms in the ring portion.

The term "arylalkyl" is an alkyl substituted with aryl. Representative examples of arylalkyl are benzyl or Phenyl-CH₂CH₂-. The term "C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl" refers to a hydrocarbon having one to six carbon atoms, which hydrocarbon is substituted with an aryl having 6 to 10 carbon atoms.

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, 1, 2, 3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2, 3-triazol-4-yl, 1,2, 3-triazol-5-yl, tetrazolyl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, or pyridyl-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrazin-3-yl, 2-pyrazin-2-yl, pyrazin-4-yl, pyrazin-5-yl, 2-, 4-, or 5-pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl. The term "heteroaryl" also refers to a group in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl 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, indoliziny, purinyl, quinoliziny, quinoliny, isoquinoliny, cinnoliny, phthalaziny, naphthyridiny, quinazoliny, quinaxaliny, phenanthridiny, phenathroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxaziny, benzoisoquinoliny, thieno[2,3-b]furany, furo[3,2-b]-pyrany, 5H-pyrido[2,3-d]-o-oxaziny, 1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 4H-imidazo[4,5-d] thiazolyl, pyrazino[2,3-d]pyridaziny, imidazo[2,1-b] thiazolyl, imidazo[1,2-b][1,2,4]triaziny, 7-benzo[b]thienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxapiny, benzoxaziny, 1H-pyrrolo[1,2-b][2]benzazapiny, benzofuryl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridiny, pyrrolo[3,2-c]pyridiny, pyrrolo[3,2-c]pyridiny, pyrrolo[3,2-b]pyridiny, imidazo[4,5-b]pyridiny, imidazo[4,5-c]pyridiny, pyrazolo[4,3-d]pyridiny, pyrazolo[4,3-c]pyridiny, pyrazolo[3,4-c]pyridiny, pyrazolo[3,4-d]pyridiny, pyrazolo[3,4-b]pyridiny, imidazo[1,2-a]pyridiny, pyrazolo[1,5-a]pyridiny, pyrrolo[1,2-b]pyridaziny, imidazo[1,2-c]pyrimidiny, pyrido[3,2-d]pyrimidiny, pyrido[4,3-d]pyrimidiny, pyrido[3,4-d]pyrimidiny, pyrido[2,3-d]pyrimidiny, pyrido[2,3-b]pyraziny, pyrido[3,4-b]pyraziny, pyrimido[5,4-d]pyrimidiny, pyrazino[2,3-b]pyraziny, or pyrimido[4,5-d]pyrimidiny. 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 also known as oxadiazolone. The tautomerisation is represented as follow:



As used herein, the term "heterocyclyl" or "heterocyclo" refers to an optionally substituted, saturated or unsaturated non-aromatic (partially unsaturated) ring which is a 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic, 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, dithiolane, oxathianyl, thiomorpholino, oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, oxepanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, azepinyl, oxapinyl, oxazepanyl, oxathianyl, thiepanyl, azepanyl, dioxepanyl, and diazepanyl.

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.

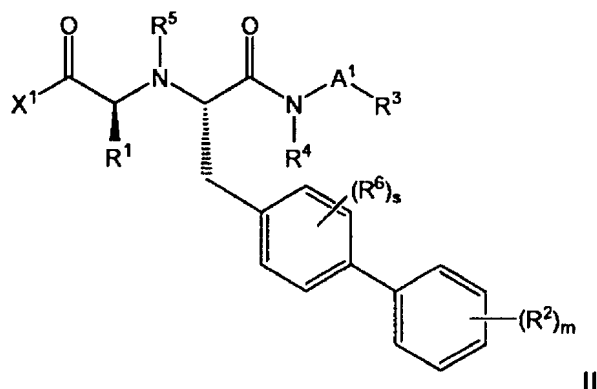
The term "heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus. In one embodiment the heteroatoms is selected from N, O and S.

Compound of the invention:

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.

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

- 9 -



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , s and m have the definition of Formula I, *supra*.

In one embodiment the invention pertains to compounds of formula I', I or II wherein:

X^1 represent OH or O- C_{1-6} -alkyl;

R^1 is H or C_{1-6} alkyl;

for each occurrence, R^2 is independently C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, halo, C_{1-6} -alkyl, cyano or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are independently H or C_{1-6} alkyl;

A^1 is a bond or C_{1-3} alkylene chain;

R^3 is a 5- or 6-membered heteroaryl or C_{6-10} -aryl, wherein each heteroaryl and aryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, CO_2H and CO_2C_{1-6} alkyl;

R^6 for each occurrence is independently halo, hydroxy, C_{1-7} alkoxy, halo, C_{1-7} alkyl or halo- C_{1-7} alkyl;

m is 0 or an integer from 1 to 5;

s is 0 or an integer from 1 to 4; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment the invention pertains to compounds of formula I', I or II

wherein:

X^1 represent OH or O- C_{1-6} -alkyl;

R^1 is H or C_{1-6} alkyl;

for each occurrence, R^2 is independently C_{1-6} -alkoxy, hydroxy, halo, C_{1-6} -alkyl, cyano or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are independently H or C_{1-6} alkyl;

A¹ is a bond or C₁₋₃alkylene chain;

R³ is a 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl;

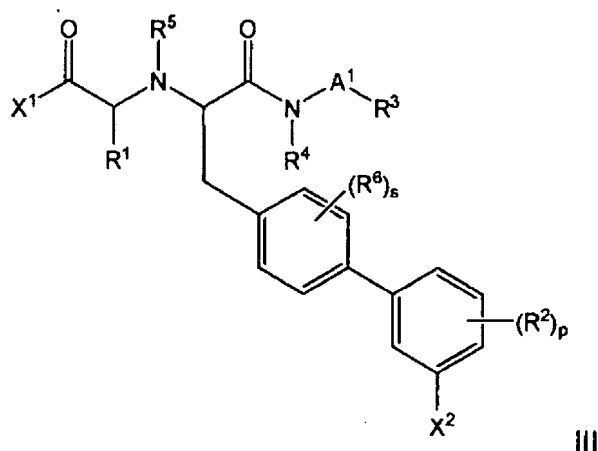
R⁶ for each occurrence is independently halo, hydroxy, C₁₋₇alkoxy, halo, C₁₋₇alkyl or halo-C₁₋₇alkyl;

m is 0 or an integer from 1 to 5;

s is 0 or an integer from 1 to 4; or

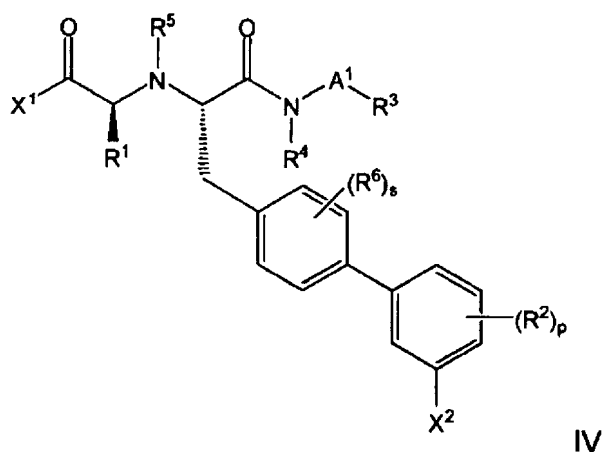
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, A¹ and s have the definition of Formula I, *supra* and X² is halo and p is 0 or an integer from 1 to 4.

Certain compounds of Formula I', I, II or III include compounds of Formula IV:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , s and p have the definition of Formulae I, II and III, *supra*.

In one embodiment, the invention pertains to compounds of Formula III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X^2 is a Cl. In a further aspect of this embodiment p is 0.

The following embodiments can be used independently, collectively or in any combination or sub-combination:

In one embodiment, the invention pertains to compounds according to anyone of Formulae I' and I to IV, or any of any other classes and subclasses described *supra*, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A^1 is a bond or CH_2 . In a further embodiment A^1 is a bond.

In another embodiment, the invention pertains to compounds according to anyone of Formulae I' and I to IV, or any of any other classes and subclasses described *supra*, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl. In one aspect of this embodiment, R^3 is a 6-membered ring heteroaryl selected from the group consisting of pyrazine, pyridine, pyrimidine, pyranone (e.g. optionally substituted pyran-4-one, pyran-2-one such as 3-hydroxy-pyran-4-one, 3-hydroxy-pyran-2-one), pyrimidinone and pyridinone (e.g. 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). In another aspect of this embodiment R^3 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^3 are oxazolone, thiazolone, oxadiazolone, triazolone, oxazolone, imidazolone, pyrazolone. In a further embodiment, the optional substituents on the heteroaryl are independently C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, CO_2H or CO_2C_{1-6} alkyl.

In another aspect of the above embodiment, the invention pertains to compounds according to anyone of Formulae I' and I to IV, or any of any other classes and subclasses described *supra*, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is tetrazole.

In another embodiment, the invention pertains to compounds according to anyone of Formulae I' and I to IV, or any of any other classes and subclasses described *supra*, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is an optionally substituted phenyl. In a further embodiment, the optional substituents on phenyl are independently C_{1-6} alkyl, halo,

haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H or CO₂C₁₋₆alkyl. In a further embodiment, phenyl is substituted with CO₂H and further optionally substituted.

In another embodiment, the invention pertains to compounds according to any of Formulae I' and I to IV or any of any other classes and subclasses described supra, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is C₁₋₆ alkyl (i.e. methyl, ethyl, propyl, isopropyl).

In another embodiment, the invention pertains to compounds according to any of Formulae I' and I to IV or any of any other classes and subclasses described supra, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁴ is H.

In another embodiment, the invention pertains to compounds according to any of Formulae I' and I to IV or any of any other classes and subclasses described supra, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁵ is H.

In another embodiment, the invention pertains to compounds according to any of Formulae I' and I to IV or any of any other classes and subclasses described supra, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein s is 0.

In another embodiment R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, A¹, X², m, s and p groups are those defined by the R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, A¹, X², m, s and p 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.

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 typically 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, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlorotheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, , hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, 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, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic 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, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include 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. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, choline, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

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, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, 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. ^1H , ^2H or D, ^3H); 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 ^3H , ^{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 ^2H ; 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 ^2H or ^3H), 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., ^2H 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 of the formulae I to IV. 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 of formulae I to IV 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 of formula I', I, II, III or IV 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 of formula I', I, II, III, IV or V by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula I', I, II, III or IV 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 of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled 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. Typically 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 certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "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 "treat", "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 "treat", "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, "treat", "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, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

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.

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. Suitable prodrugs are often 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 alkoxy carbonyl)-lower alkyl esters, the α -(lower alkanoyloxy, lower alkoxy carbonyl 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 scheme:

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 °C to about 190 °C, including, for example, from approximately -80 °C to approximately 150 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C 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 alcanoates, 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 alkanolic 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.

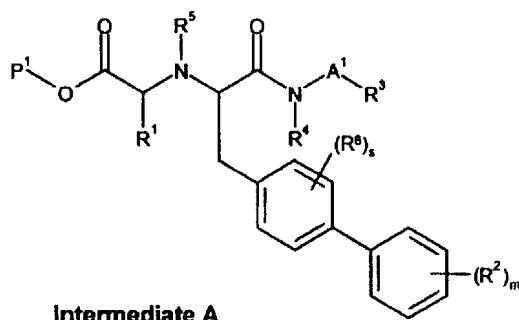
The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the 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 of formulae I to IV can be prepared according to the Schemes 1 to 7 provided *infra*.

The compounds of the invention of Formula I' or I wherein X¹ is hydroxy can be prepared by hydrolysis of intermediate A wherein A¹, R¹, R², R³, R⁴ and m have the definition of Formula I' or I, *supra*; and P¹ is an appropriate protecting groups selected from, but not limited to, methyl, ethyl, or *tert*-butyl, or methoxybenzyl, or benzyl.

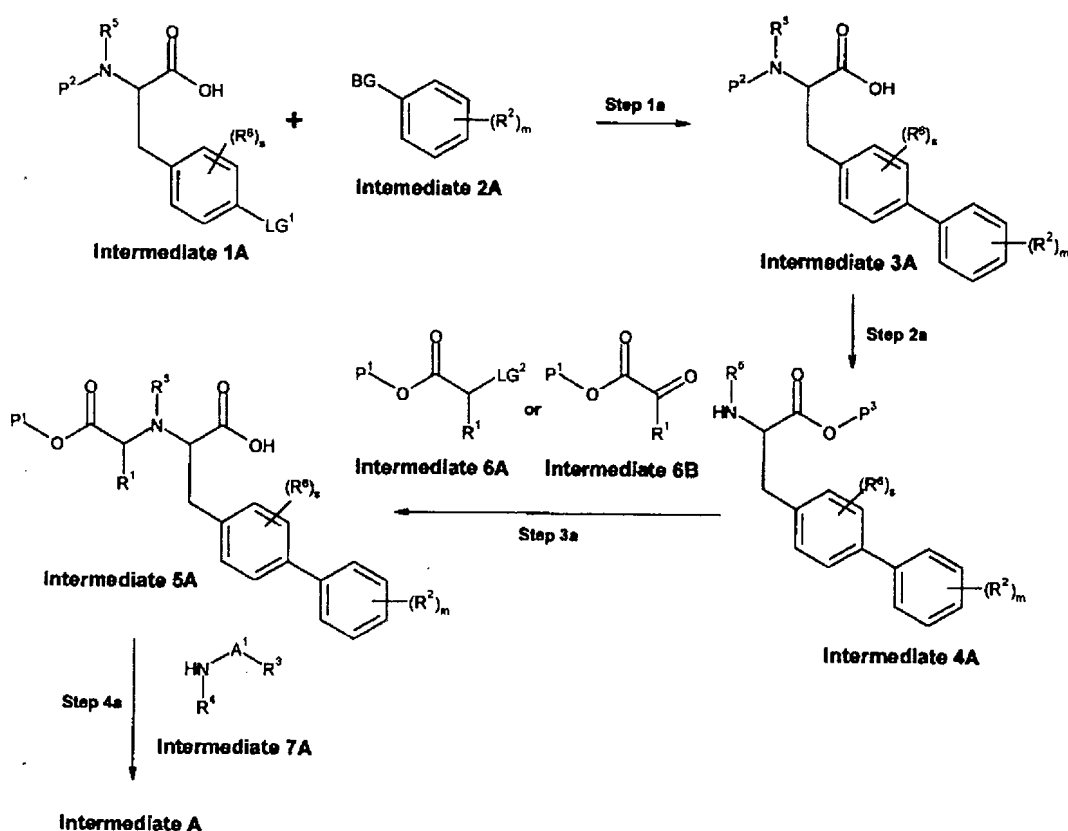


Standard methods can be applied for the hydrolysis of the intermediate A using a base selected from, but not limited to, NaOH, KOH, or LiOH, or an acid selected from, but not limited to, TFA, HCl, or BCl₃. When P¹ is benzyl or methoxybenzyl, a preferable method of the deprotection is hydrogenation in the presence of a catalyst such as, but not limited to, palladium-on-carbon.

In some cases, the hydrolysis of intermediate A is not required; for example when intermediate A is a compound of the invention of Formula I' or I wherein X¹ is O-alkyl.

Scheme 1 illustrates the synthesis of intermediate A. The intermediate A can be prepared according to the following general procedures described in Scheme 1 wherein A¹, P¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s and m are as previously defined.

- 24 -



Scheme 1

In step 1a, the intermediate 3A can be prepared by cross-coupling of an intermediate 1A wherein P^2 is an appropriate protecting groups selected from, but not limited to, *t*-butoxycarbony, benzyloxycarbony, fluorenylmethyloxycarbonyl, benzyl, or methoxybenzyl and wherein LG^1 is a leaving group selected from, but not limited to, halo (e.g. bromo, chloro, or iodo) or trifluoromethanesulfonyloxy with an intermediate 2A wherein R^2 and m are as previously described and wherein BG is an appropriate groups selected from, but not limited to, boronic acid, trifluoroborate or boronic ester. Known coupling methods may be applied including Suzuki-Miyaura coupling of the intermediate 1A with the intermediate 2A using palladium species such as, but not limited to, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, or $Pd(OAc)_2$ with a phosphine ligand such as PPh_3 , $dppf$, PCy_3 , or $P(t-Bu)_3$ and a base such as, but not limited to, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $NaO-t-Bu$, or $KO-t-Bu$.

In step 2a, the intermediate 4A can be prepared by appropriate protection of an intermediate 3A wherein P^3 is a protection group such as, but not limited to, *t*-butyl, methyl, benzyl, fluorenylmethyl, allyl or methoxybenzyl; followed by an appropriate deprotection of the P^2 group.

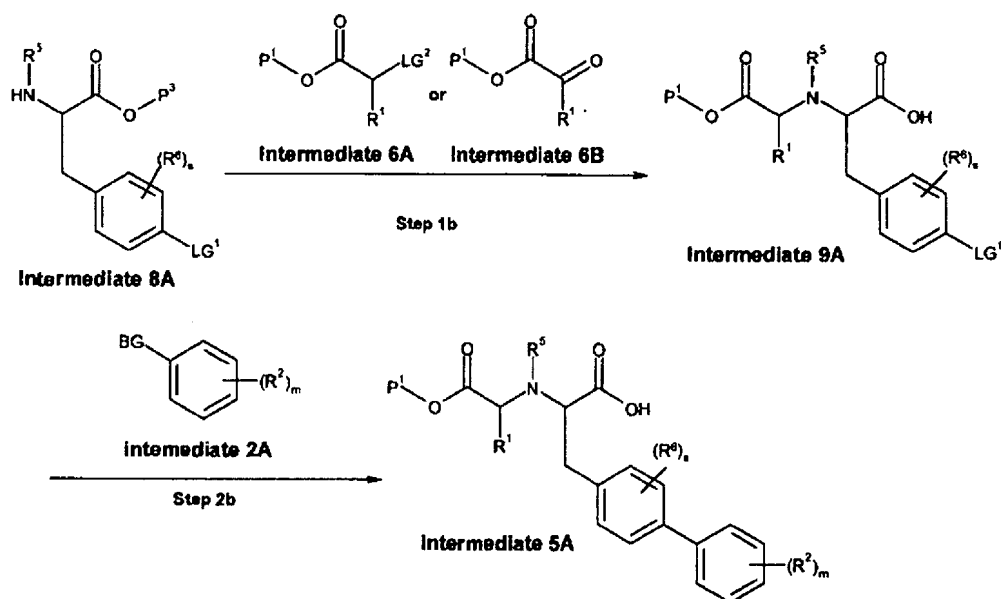
In step 3a, the intermediate 5A can be prepared by reacting an intermediate 4A wherein R^2 , R^5 , R^6 , s , m , and P^3 are as previously defined with an intermediate 6A wherein

R^1 and P^1 are as previously defined above and wherein LG^2 is a leaving group selected from, but not limited to, trifluoromethansulfonyloxy, toluenesulfonyloxy, methansulfonyloxy, iodo, bromo, and chloro, followed by deprotection of the P^3 using an appropriate method.

Alternatively, the intermediates **5A** can be prepared by reacting an intermediate **4A** with an intermediate **6B** wherein R^1 and P^1 are as defined above, followed by deprotection of the P^3 using an appropriate method. Known coupling methods may be applied including alkylation of the intermediate **4A** with the intermediate **6A** using a base such as, but not limited to, tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine), pyridine, or K_2CO_3 ; or reductive amination condition of intermediate **4A** with the intermediate **6B**, under condition such as hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon or reduction using a reductive reagent (e.g. $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, or $NaBH_3CN$) in the presence of or absence of an acid such as acetic acid, TFA, or $Ti(i-PrO)_4$.

In step 4a, the intermediate **A** can be prepared by coupling an intermediate **5A** wherein P^1 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , s and m are as previously described with an intermediate **7A** wherein A^1 , R^3 , and R^4 are previously described. Known coupling methods may be applied including, but not limited to, conversion of the intermediate **5A** to a corresponding oxazolidine-2,5-dione, using reagents such as triphosgene, carbonyldiimidazole, 4-nitrophenyl chloroformate, or disuccinimidyl carbonate, conversion of the intermediate **5A** to a corresponding acid halide, using reagents such as thionyl chloride or oxalyl chloride, or conversion of the intermediate **5A** to a corresponding mixed anhydride using reagents such as $ClC(O)O$ -isobutyl, 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride or propyl phosphonic acid anhydride cyclic trimer (T3P), followed by reaction of the oxazolidine-2,5-dione, the acid halide, or the mixed anhydride with the intermediate **7A** in a presence or absence of a base such as tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine) or K_2CO_3 . Alternatively, the intermediate **5A** can be coupled with the intermediate **7A** using peptide condensation reagents including, but not limited to, dicyclohexylcarbodiimide (*DCC*), diisopropylcarbodiimide (*DIC*), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (*EDC HCl*), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (*PyBOP*), or benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (*BOP*) in presence of or absence of a reagent such as 1-hydroxybenzotriazole, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, or dimethylaminopyridine.

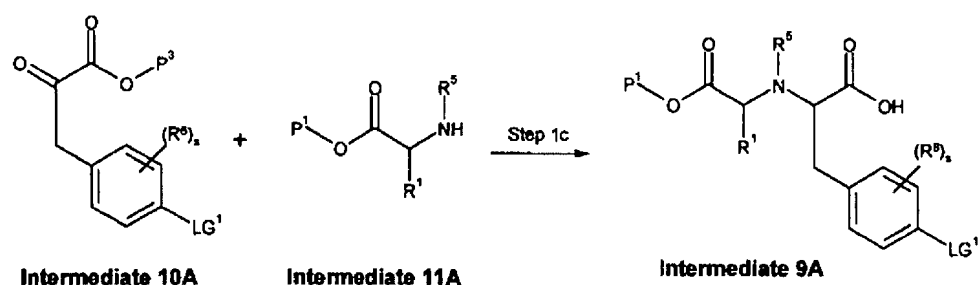
Scheme 2 illustrates the synthesis of Intermediate **5A**. The intermediate **5A** can also be prepared according to the following procedures described in Scheme 2 wherein BG , LG^1 , LG^2 , P^1 , P^3 , R^1 , R^2 , and m are as previously defined.

**Scheme 2**

In step 1b, the intermediate **9A** can be prepared by reacting an intermediate **8A** where in LG^1 , R^5 , R^6 , s and P^3 are previously described with an intermediate **6A** wherein R^1 , P^1 , and LG^2 are as previously described, followed by an appropriate deprotection of the protecting group P^3 . Alternatively, the intermediates **9A** can be prepared by reacting an intermediate **8A** with an intermediate **6B** wherein P^1 and R^1 are as previously described, followed by an appropriate deprotection of the protecting group P^3 . Known reaction methods may be applied including alkylation of the intermediate **8A** with the intermediate **6A** using a base such as, but not limited to, tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine), pyridine, or K_2CO_3 , or reductive amination condition of intermediate **8A** with the intermediate **6B**, under condition such as hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon or reduction using a reducing reagent (e.g. $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, or $NaBH_3CN$) in the presence of or absence of an acid such as acetic acid, TFA, or $Ti(t\text{-}PrO)_4$.

In step 2b, the intermediate **5A** can be prepared by cross-coupling of an intermediate **9A** wherein LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , R^1 and s with an intermediate **2A** wherein BG, m , and R^2 are as previously described. Known coupling methods may be applied including Suzuki-Miyaura coupling of the intermediate **9A** with the intermediate **2A** using palladium species such as, but not limited to, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, or $Pd(OAc)_2$ with a phosphine ligand such as PPh_3 , $dppf$, PCy_3 , or $P(t\text{-}Bu)_3$ and a base such as, but not limited to, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $NaO\text{-}t\text{-}Bu$, or $KO\text{-}t\text{-}Bu$.

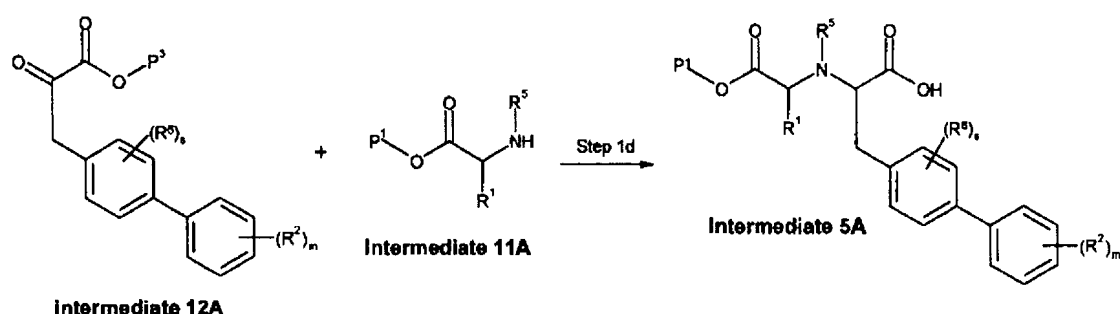
The intermediates **9A** can also be prepared according to the following general procedure described in Scheme 3 wherein LG^1 , P^1 , P^3 , R^5 , R^6 , R^1 and s are as previously described.



Scheme 3

In step 1c, the intermediate **9A** can be prepared by reductive amination of the intermediate **10A** wherein LG^1 , R^6 , s and P^3 are as previously described with the intermediate **11A** wherein P^1 , R^5 and R^1 are as previously described. Known reductive amination methods may be applied including a condition such as, but not limited to, hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon or reduction using a reagent such as, but not limited to, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, or NaBH_3CN in the presence of or absence of an acid such as acetic acid, TFA, or $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$. The intermediate **10A** can be prepared according to the reported procedure. The illustrative example of this chemistry is outlined in WO 2006015885.

The intermediate **5A** can also be prepared according to the following general procedures described in Scheme 4 wherein m , P^1 , P^3 , R^1 , and R^2 are as previously described.

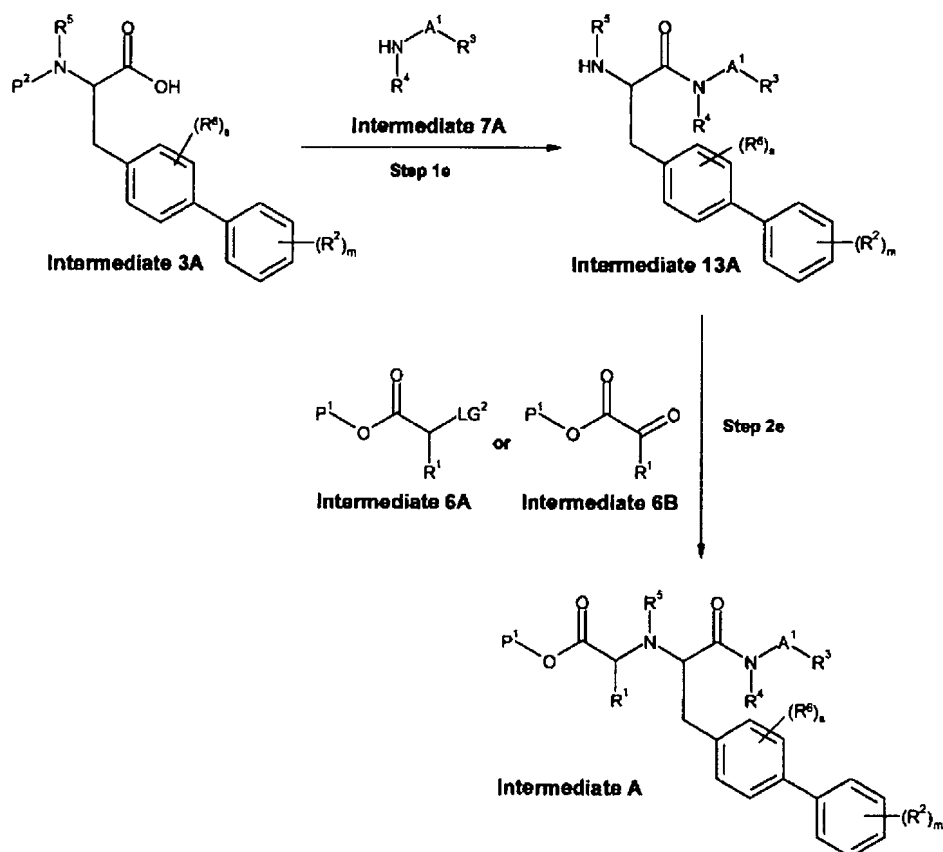


Scheme 4

In step 1d, the intermediate **5A** can be prepared by reductive amination of the intermediate **12A** wherein m , P^3 , R^5 , R^6 , s , m and R^2 are as previously described with the intermediate **11A** wherein P^1 , R^5 and R^1 are as previously described. Known reductive amination methods may be applied including a condition such as, but not limited to,

hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon or reduction using a reagent such as, but not limited to, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, or NaBH_3CN in the presence of or absence of an acid such as acetic acid, TFA, or $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$. The intermediates 12A can be prepared according to the reported procedure. The illustrative example of this chemistry is outlined in WO 2006015885.

The intermediate A can also be prepared according to the following procedures described in Scheme 5 wherein A^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s and m are as previously described.



Scheme 5

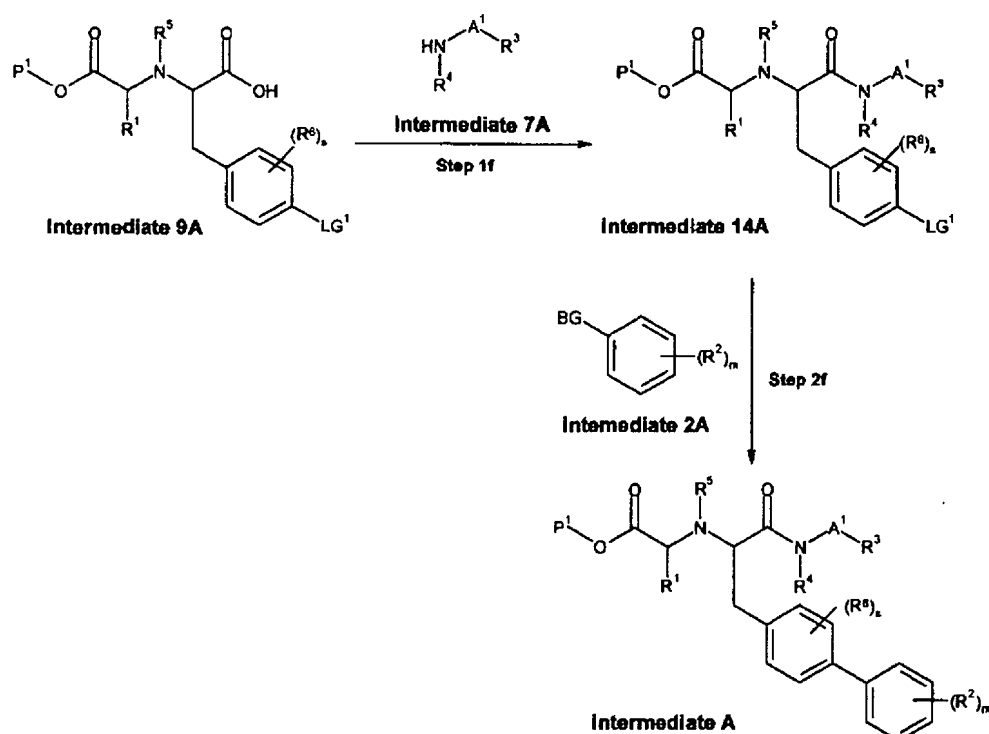
In step 1e, the intermediate 13A can be prepared by coupling an intermediate 3A with an intermediate 7A. Known coupling methods may be applied including, but not limited to, conversion of the intermediate 3A to a corresponding oxazolidine-2,5-dione, using reagents such as triphosgene, carbonyldiimidazole, 4-nitrophenyl chloroformate, or disuccinimidyl carbonate, conversion of the intermediate 3A to a corresponding acid halide, using reagents such as thionyl chloride or oxalyl chloride, or conversion of the intermediate 3A to a corresponding mixed anhydride using reagents such as $\text{ClC}(\text{O})\text{O-isobutyl}$ or 2,4,6-

trichlorobenzoyl chloride, followed by reaction of the oxazolidine-2,5-dione, the acid halide, or the mixed anhydride with the intermediate **7A** in a presence or absence of a base such as tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine) or K_2CO_3 and an appropriate deprotection of P^2 protecting group. Alternatively, the intermediate **3A** can be coupled with the intermediate **7A** using peptide condensation reagents including, but not limited to, dicyclohexylcarbodiimide (*DCC*), diisopropylcarbodiimide (*DIC*), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (*EDC HCl*), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (*PyBOP*), or benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (*BOP*) in presence of or absence of a reagent such as 1-hydroxybenzotriazole, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, or dimethylaminopyridine followed by an appropriate deprotection of P^2 protecting group.

In step 2e, the intermediate **A** can be prepared by reacting an intermediate **13A** with an intermediate **6A** wherein LG^2 is as previously described. Alternatively, the intermediates **A** can be prepared by reacting an intermediate **13A** with an intermediate **6B**. Known reaction methods may be applied including alkylation of the intermediate **13A** with the intermediate **6A** using a base such as, but not limited to, tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine), pyridine, or K_2CO_3 or reductive amination of the intermediate **13A** with the intermediate **6B** under a condition such as, but not limited to, hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon or reduction using a reagent such as, but not limited to, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, or $NaBH_3CN$ in the presence of or absence of an acid such as acetic acid, TFA, or $Ti(i-PrO)_4$.

The intermediates **A** can also be prepared according to the following procedures described in Scheme 6 wherein A^1 , BG, LG^1 , P^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s and m are as previously described.

- 30 -

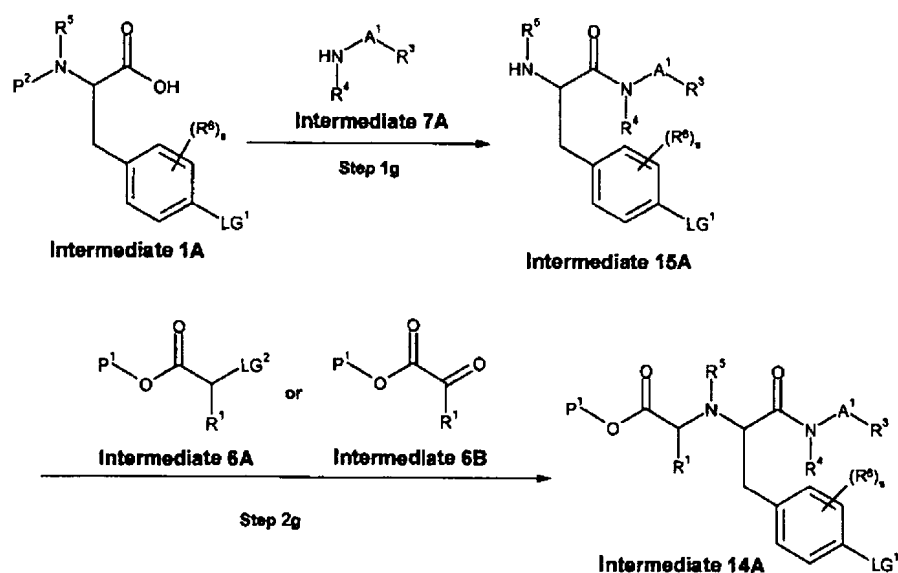


Scheme 6

In step 1f, an intermediate 14A can be prepared by coupling the intermediate 9A wherein LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , m , s and R^1 are as previously described with an intermediate 7A. Known coupling methods may be applied including, but not limited to, conversion of the intermediate 9A to a corresponding oxazolidine-2,5-dione, using reagents such as triphosgene, carbonyldiimidazole, 4-nitrophenyl chloroformate, or disuccinimidyl carbonate, conversion of the intermediate 9A to a corresponding acid halide, using reagents such as thionyl chloride or oxalyl chloride, or conversion of the intermediate 9A to a corresponding mixed anhydride using reagents such as $ClC(O)O$ -isobutyl or 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, followed by reaction of the oxazolidine-2,5-dione, the acid halide, or the mixed anhydride with the intermediate 7A in a presence or absence of a base such as tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine) or K_2CO_3 . Alternatively, the intermediate 9A can be coupled with the intermediate 7A using peptide condensation reagents including, but not limited to, dicyclohexylcarbodiimide (*DCC*), diisopropylcarbodiimide (*DIC*), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (*EDC HCl*), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (*PyBOP*), or benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (*BOP*) in presence of or absence of a reagent such as 1-hydroxybenzotriazole, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, or dimethylaminopyridine.

In step 2f, the intermediate **A** can be prepared by cross-coupling of an intermediate **14A** wherein A^1 , LG^1 , P^1 , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , m , s and R^4 are as previously described with an intermediate **2A** wherein R^2 , m , and BG are as previously described. Known coupling methods may be applied including Suzuki-Miyaura coupling of the intermediate **14A** with the intermediate **2A** using palladium species such as, but not limited to, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, or $Pd(OAc)_2$ with a phosphine ligand such as PPh_3 , $dppf$, PCy_3 , or $P(t-Bu)_3$ and a base such as, but not limited to, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $NaO-t-Bu$, or $KO-t-Bu$.

The intermediates **14A** can also be prepared according to the following procedures described in Scheme 7 wherein A^1 , LG^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s and m are as previously described.



Scheme 7

In step 1g, an intermediate **15A** can be prepared by coupling the intermediate **1A** wherein P^2 , R^5 , R^6 , s and LG^1 are as previously described with an intermediate **7A** wherein A^1 , R^3 , and R^4 are as previously described followed by an appropriate deprotection of the protecting group P^2 . Known coupling methods may be applied including, but not limited to, conversion of the intermediate **1A** to corresponding oxazolidine-2,5-dione, using reagents such as triphosgene, carbonyldiimidazole, 4-nitrophenyl chloroformate, or disuccinimidyl carbonate, conversion of the intermediate **1A** to corresponding acid halide, using reagents such as thionyl chloride or oxalyl chloride, or conversion of the intermediate **1A** to corresponding mixed anhydride using reagents such as $ClC(O)O$ -isobutyl or 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, followed by reaction of the oxazolidine-2,5-dione, the acid halide, or the mixed anhydride with the intermediate **7A** in a presence or absence of a base such as

tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine) or K_2CO_3 . Alternatively, the intermediate **1A** can be coupled with the intermediate **7A** using peptide condensation reagents including, but not limited to, dicyclohexylcarbodiimide (**DCC**), diisopropylcarbodiimide (**DIC**), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (**EDC HCl**), benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (**PyBOP**), or benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (**BOP**) in presence of or absence of a reagent such as 1-hydroxybenzotriazole, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, or dimethylaminopyridine.

In step 2g, the intermediate **14A** can be prepared by reacting an intermediate **15A** wherein A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s and R^4 are as previously defined with an intermediate **6A** wherein R^1 , P^1 , and LG^2 are as previously defined. Alternatively, the intermediates **14A** can be prepared by reacting an intermediate **15A** wherein A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s and R^4 are as previously defined with an intermediate **6B** wherein R^1 and P^1 are as previously described. Known reaction methods may be applied including alkylation of the intermediate **15A** with the intermediate **6A** using a base such as, but not limited to, tertiary amine (e.g. triethylamine or *N,N*-diisopropyl ethylamine), pyridine, or K_2CO_3 or reductive amination of the intermediate **15A** with the intermediate **6B** under a condition such as, but not limited to, hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon or reduction using a reagent such as, but not limited to, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, or $NaBH_3CN$ in the presence of or absence of an acid such as acetic acid, TFA, or $Ti(i-PrO)_4$.

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 to those skilled in the art.

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 without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation 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, emulsifiers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or 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 may 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 a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery 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 may be 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 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 to IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be useful in the treatment of an indication selected from hypertension, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic 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 retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure (including edema and salt retention), cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (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 dysfunctions, 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 of formula I', I, II, III or IV, 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, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure (including edema and salt retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, type-2 diabetes, and diabetic complications and most suitably cardiovascular disorders, such as hypertension, renal insufficiency including edema and congestive heart failure.

Thus, as a further embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula I' I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in therapy. In a further embodiment, the therapy is selected from a disease which may be treated by inhibiting neutral endopeptidase EC. 3.4. 24.11. activity.

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 of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further embodiment, the disease is selected from the afore-mentioned list, suitably hypertension, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina,

renal insufficiency, renal failure (including edema and salt retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, type-2 diabetes, 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 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., 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 3-1	0.09
Example 3-2	0.3
Example 3-4	11
Example 3-7	2.4
Example 3-10	91
Example 3-12	0.2
Example 3-13	0.2

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more 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 as the other agents.

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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 of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound of formula I', I, II, III or IV, 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 of formula I', I, II, III or IV, 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 of formula I', I, II, III or IV, 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 of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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 for treating a disease or condition associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the medicament is administered with a compound of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides a compound of formula I', I, III, III or IV, 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 of formula I', I, II, III or IV, 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 activity, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also provides a compound of formula I', I, II, III, or IV, 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 of formula I', I, II, III or IV, 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 of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides the use of a compound of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 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 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 of formula I', I, II, III or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the other therapeutic agent is selected from:

In one embodiment, the other therapeutic agent is selected from: HMG-Co-A reductase inhibitor, an angiotensin 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 and a phosphodiesterase 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-IV 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, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic 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 retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure (including edema and salt retention), cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (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.

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.

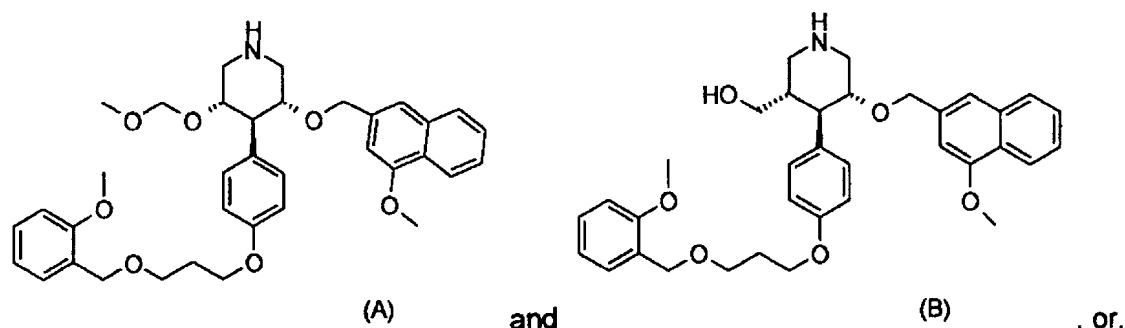
The term "HMG-Co-A reductase inhibitor" (also called beta-hydroxy-beta-methylglutaryl-co-enzyme-A reductase inhibitors) includes active agents that may be used to lower the lipid levels including cholesterol in blood. Examples include atorvastatin, cerivastatin, compactin, dalvastatin, dihydrocompactin, 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, andtrandolapril, or, pharmaceutically acceptable 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: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-prolyl-L-phenylalanyl-N-[2-hydroxy-5-methyl-1-(2-methylpropyl)-4-[[[2-methyl-1-[(2-pyridinylmethyl)amino]carbonyl]butyl]amino]carbonyl]hexyl]-N- α -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: (2S,4S,5S,7S)-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-methylhexyl]-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):

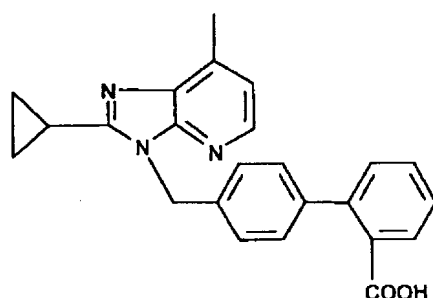


pharmaceutically acceptable salts thereof.

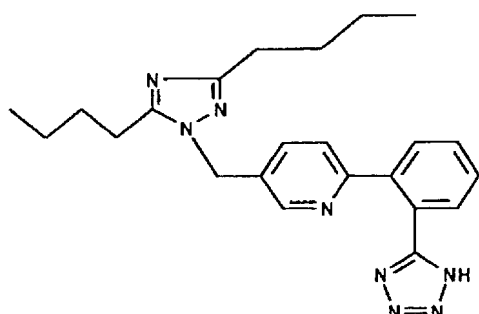
The term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate salt thereof.

An angiotensin II receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof is understood to be an active ingredient which bind to the AT₁-receptor subtype of angiotensin II receptor but do not result in activation of the receptor. As a consequence of the inhibition of the AT₁ receptor, these antagonists can, for example, be employed as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

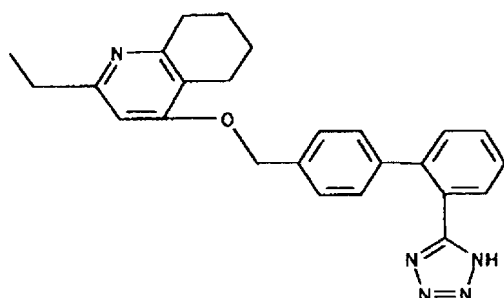
The class of AT₁ receptor antagonists comprises compounds having differing structural features, essentially preferred are the non-peptidic ones. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, 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 AT₁-receptor antagonist are those agents which have been marketed, most preferred is valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

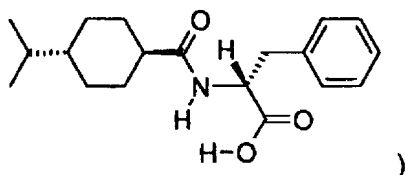
The term "calcium channel blocker (CCB)" includes dihydropyridines (DHPs) and non-DHPs (e.g., diltiazem-type and verapamil-type CCBs). Examples include amlodipine, felodipine, ryosidine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, niguldipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, and 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, methyclothiazide, 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-pyrrolidinylamino)carbonyl]-benzensulfonamide (glycopyramide), glibenclamide (glyburide), glizalide, 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-piperidiny)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-isoindolinylcarbonyl)-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)NH₂ which are disclosed in particular in US 5,120,712, US 5,118,666, 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 Arg³⁶ is displaced with Gly at the 37th position of the GLP-1(7-36)NH₂ molecule and variants and analogs thereof including GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetyl LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) and, in particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-

GLP-1(7-37), MET⁸-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)-2H-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-phenylsulfonylthiazolidine-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 PPAR γ agonists; dual PPAR α / PPAR γ agonists; antidiabetic vanadium containing compounds; incretin hormones, like glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1 agonists; beta-cell imidazoline receptor antagonists; miglitol; α_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).

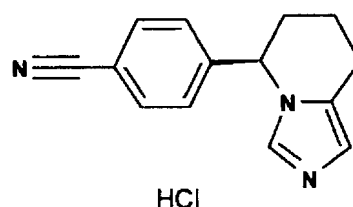
An aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof is understood to be an active ingredient that has the property to inhibit the production of aldosterone. Aldosterone synthase (CYP11B2) is a mitochondrial cytochrome P450 enzyme catalyzing the last step of aldosterone production 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.

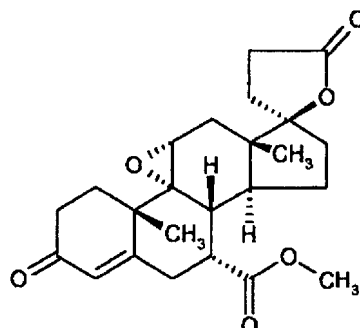
The most preferred non-steroidal aldosterone synthase inhibitor is the (+)-enantiomer of the hydrochloride of fadrozole (US patents 4617307 and 4889861) of formula



or, if appropriable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

- 48 -



or Spironolactone; or, in each case, if appropriate, 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-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-methylbenzonitrile; 5-(2-chloro-4-cyanophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole-5-carboxylic acid (4-methoxybenzyl)methylamide; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-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-5H-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-5H-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-5H-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-5H-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-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitrile; 4'-Fluoro-6-(9-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitrile or in each case, the (R) or (S) enantiomer thereof; or if appropriate, 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-c][1,4]oxazine; 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-Dihydro-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)phenyl]-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine as developed by Speedel or in each case, the (R) or (S) enantiomer thereof; or if appropriate, 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.

A preferred PDE5 inhibitor is Sildenafil.

34

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.

In one embodiment, the invention provides a combination, in particular a pharmaceutical combination, comprising a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more therapeutically active agents selected from 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.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity in a subject, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of treating a disorder or a disease in a subject associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of treating a disorder or a disease in a subject associated with neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11 activity, wherein the disorder or the disease is selected from hypertension, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic 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 retention), diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinurea of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure (including edema and salt retention), cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (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.

In one embodiment, the invention provides a compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV, for use as a medicament.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of a disorder or disease in a subject associated with neutral endopeptidase EC 3.4.24.11 activity.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject characterized by an activity of neutral endopeptidase EC 3.4.24.11, wherein said disorder or disease is in particular selected from hypertension, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic 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 retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure (including edema and salt retention), cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (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

In one embodiment, the invention provides the use of a compound according to the definition of formula I', I, II, III or IV, for the treatment of a disorder or disease in a subject characterized by an activity of neutral endopeptidase EC 3.4. 24.11, wherein the disorder or disease is selected from hypertension, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic 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 retention), diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephroic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure (including edema and salt retention), cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (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

Exemplification of the invention:

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, typically 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.

Exemplification of the invention:**Abbreviations:**

br: broad	bs: broad singlet
Ac: Acetyl	Atm: atmosphere
Aq: aqueous	calcd: calculated
Bn: benzyl	Boc: tert-butoxycarbonyl
d: doublet	dd: doublet of doublets
DCM: dichloromethane	DME: 1,4-dimethoxyethane
DMF: <i>N,N</i> -dimethylformamide	DMSO: dimethylsulfoxide
DAD: diode array detector	DTT: dithiothreitol
EDTA: ethylenediamine tetraacetic acid	ESI: electrospray ionization
Et and EtOAc: ethyl and ethyl acetate	
HATU: <i>O</i> -(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphate	HOBt: 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HPLC: high pressure liquid chromatography HPLC-RT: high pressure liquid chromatography -	LC and LCMS: liquid chromatography and liquid

retention time	chromatography and mass spectrometry
H: Hour(s)	IR: infrared
MeOH: methanol	MS: mass spectrometry
m: multiplet	min: minutes
Me: methyl	m/z: mass to charge ratio
M and mM: Molar and millimole(s)	Mg: milligram
n.d.: not determined	NMR: nuclear magnetic resonance
PMBCl: para-methoxybenzyl chloride	Pr and iPr: propyl and isopropyl
ppm: parts per million	Pd/C: Palladium on Carbon
Ph: Phenyl	q: quartet
RP: reverse phase	RT: room temperature
s: singlet	t: triplet
TFA: trifluoroacetic acid	THF: tetrahydrofuran
TLC: thin layer chromatography	tBu: tert-butyl
μ L, mL and L: microlitre, millilitre and litre	Tris·HCl: aminotris(hydroxymethyl) methane hydrochloride
wt: weight	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 centigrade. 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 3-1 and 3-2 to 3-15 have been found to have IC_{50} values in the range of about 0.001 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 μ m x 33 mm x 3.0 mm at 40 °C.

Flow rate: 2 mL / min

Mobile phase: A) 0.5 mM ammonium formate in H₂O; B) 50%MeOH in CH₃CN

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

Detection: DAD-UV at 210-400 nm

HPLC condition B:

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

Flow rate: 2 mL / min

Mobile phase: A) 0.1% formic acid in H₂O; B) 50%MeOH in CH₃CN

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

Detection: DAD-UV at 210-400 nm

HPLC condition C:

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

Flow rate: 2 mL / min

Mobile phase: A) 0.5 mM ammonium formate in H₂O; B) 50%MeOH in CH₃CN

Gradient: linear gradient from 40% B to 95% B in 2 min

Detection: DAD-UV at 210-400 nm

HPLC condition D:

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

Flow rate: 2 mL / min

Mobile phase: A) 0.1% formic acid in H₂O; B) 50%MeOH in CH₃CN

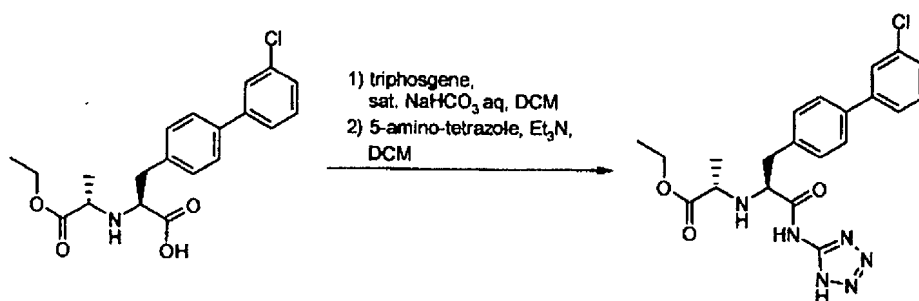
Gradient: linear gradient from 40% B to 95% B in 2 min

Detection: DAD-UV at 210-400 nm

The relative stereochemistry was determined using two dimensional NMR. Under the reaction conditions, the racemization of the stereocenter bearing the bis-phenylmethyl group

is not expected. Therefore the absolute stereochemistry was determined based on the relative stereochemistry and the stereochemistry of the center bearing the bisphenylmethyl group.

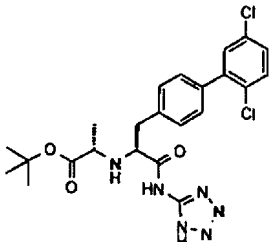
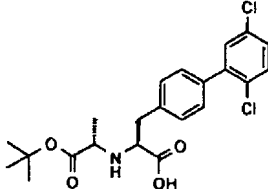
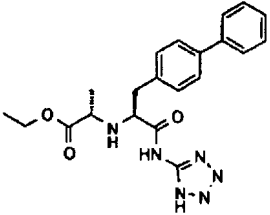
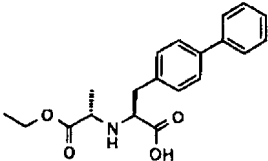
Example 1-1: Synthesis of (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester

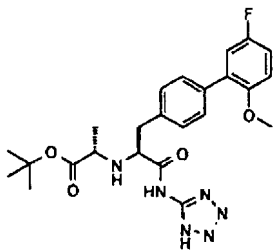
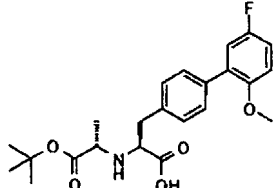
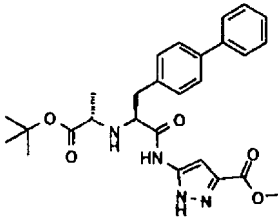
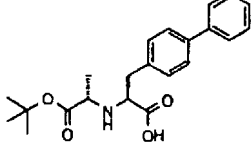
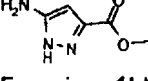
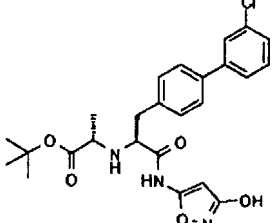
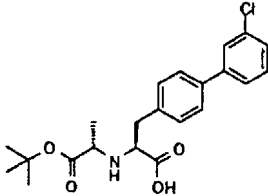


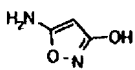
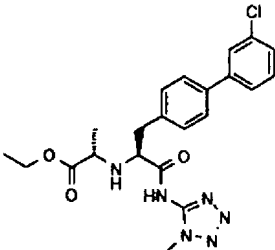
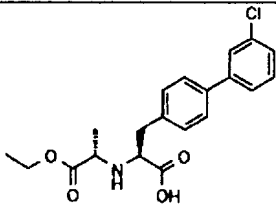
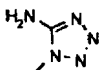
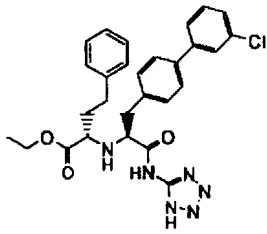
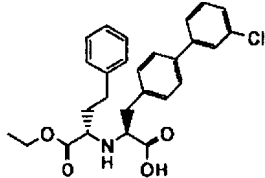
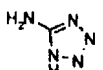
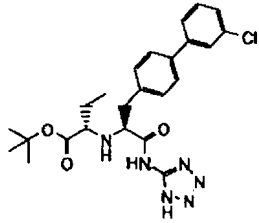
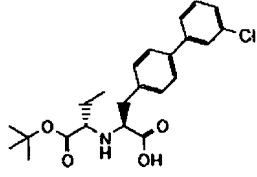
To a suspension of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid (4.0 g, 10.84 mmol) in dichloromethane (60 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) was added triphosgene (1.90 g, 6.39 mmol). After vigorously stirred for 0.5 hour, the reaction mixture was diluted with EtOAc and partially concentrated under reduced pressure. Excess of triphosgene was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃ and stirred for 0.5 hour. The mixture was extracted with EtOAc and washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in dichloromethane (50 mL). To the mixture was added triethylamine (1.93 mL, 13.8 mmol) and 5-amino-1H-tetrazole (1.18 g, 13.84 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was gradually warmed to room temperature. After stirred for 2 hours, the reaction mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% MeOH in dichloromethane) to give a mixture of the desired trans isomer product and the cis isomer. The obtained material was re-crystallized from CH₃CN three times to give (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester (3.92g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.89 (dd, 1H, J = 8.1, 13.7 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 5.8, 14.0 Hz), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz); MS: m/z (MH⁺) 443; HRMS: calculated for C₂₂H₂₃ClN₆O₃ (M)⁺ 442.1, found 442.1; EA: Calculated for C₂₁H₂₃ClN₆O₃: C, 56.95; H, 5.23; N, 18.97. Found: C, 56.88; H, 5.07; N, 19.1.

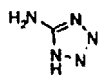
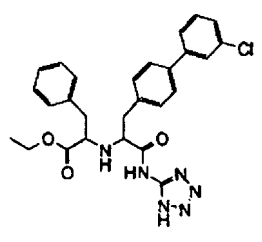
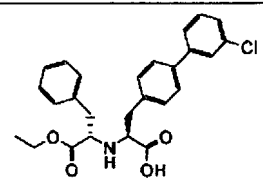
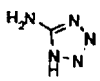
Chiral HPLC retention time = 9.26 min. [condition: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4.6x100mm];
flow rate = 1ml/min.; eluent: 20% EtOH (with 0.1% TFA) in heptane].

Following compounds were prepared using similar procedure as example 1-1 with
appropriate intermediates:

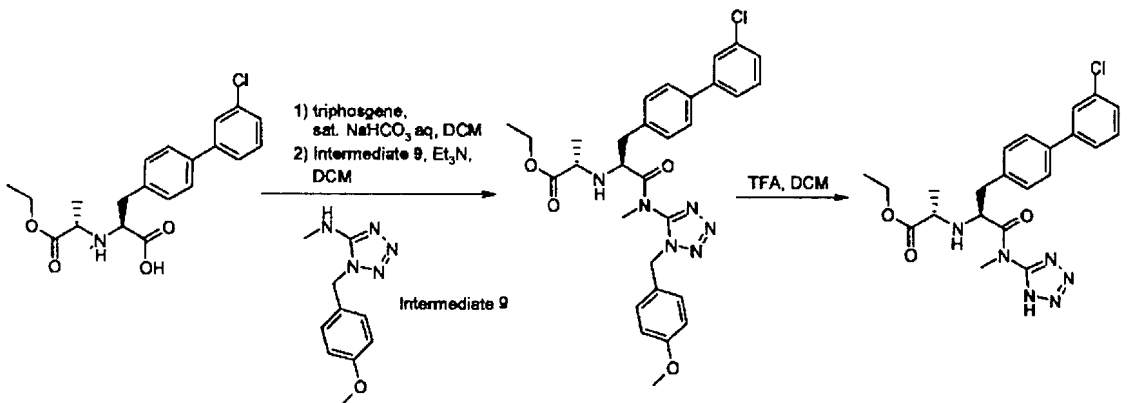
Example #	Product	Intermediates	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 1-2	 (S)-2-[(S)-2-(2',5'-Dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	 (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino]-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid And  5-amino-1H-tetrazole	1.38 min (C)	505
Example 1-3	 (S)-2-[(S)-2-Biphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	 (S)-3-Biphenyl-4-yl-2-[(S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino]-propionic acid And  5-amino-1H-tetrazole	1.55 min (A)	409

Example 1-4	 (S)-2-[(S)-2-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	 (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino]-3-(5'-fluoro-2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid And  5-amino-1H-tetrazole	1.27 min (C)	485
Example 1-5	 5-[(S)-3-Biphenyl-4-yl-2-[(S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-propionylamino]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester	 (S)-3-Biphenyl-4-yl-2-[(S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid And  5-amino-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester	1.49 min (C)	493
Example 1-6	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(3-hydroxyisoxazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	 (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino]-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid And	1.48 min (C)	486

	rt-butyl ester	 5-amino-isoxazol-3-ol		
Example 1-7	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	 (S)-3-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid And  1-methyl-1H-tetrazol-5-ylamine	1.12 min (C)	457
Example 1-8	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid ethyl ester	 (S)-2-[(S)-1-carboxy-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid ethyl ester And  5-amino-1H-tetrazole	1.47 min. (C)	533.4
Example 1-9	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid tert-butyl ester	 (S)-2-[(S)-1-Carboxy-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid tert-butyl ester	1.27 (C)	485

	tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-butyric acid tert-butyl ester	butyric acid tert-butyl ester And  5-amino-1H-tetrazole		
Example 1-10	 2-[2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-phenyl-propionic acid ethyl ester	 (S)-3-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-2-(S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl amino)-propionic acid And  5-amino-1H-tetrazole	1.31 (C)	519

Experiment 1-11. (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-[methyl-(1H-tetrazol-5-yl)-carbamoyl]-ethylamino]-propionic acid ethyl ester

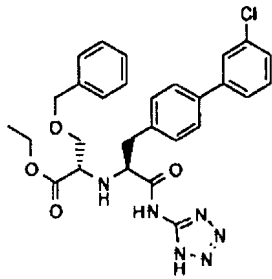
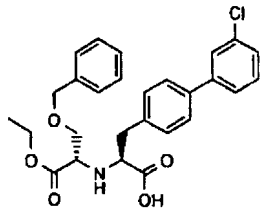


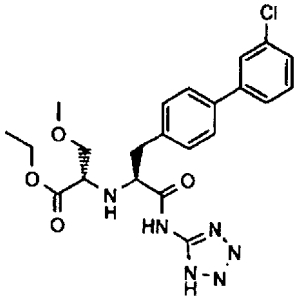
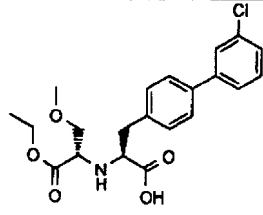
To a suspension of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid (225 mg, 0.599 mmol) in dichloromethane (4 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added triphosgene (178 mg, 0.599 mmol). After vigorously stirred for 10

min, the reaction mixture was diluted with EtOAc and partially concentrated under reduced pressure. Excess of triphosgene was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃ and stirred for 0.5 hour. The mixture was extracted with EtOAc and washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in dichloromethane (5 mL). To the mixture were added triethylamine (0.167 mL, 1.197 mmol) and [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methyl-amine (197 mg, 0.898 mmol) and stirred at 45°C overnight. Additional triethylamine (0.167 mL, 1.197 mmol) and [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methyl-amine (197 mg, 0.898 mmol) were added and stirred at 45°C for 30 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% MeOH in DCM) to give (S)-2-((S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-[[1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methyl-carbamoyl]-ethylamino)-propionic acid ethyl ester (261mg). MS: *m/z* (MH⁺) 577; HPLC retention time 1.36 min (HPLC condition C).

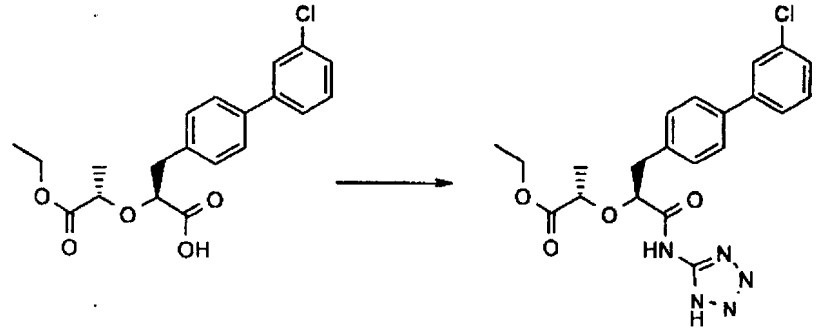
Next, (S)-2-((S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-[[1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methyl-carbamoyl]-ethylamino)-propionic acid ethyl ester (260 mg, 0.451 mmol) was dissolved in TFA (5 mL) and DCM (5 mL) and stirred at 50°C for 12 hours and at 75°C for 5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give (S)-2-((S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-[methyl-(1H-tetrazol-5-yl)-carbamoyl]-ethylamino)-propionic acid ethyl ester (120 mg). MS: *m/z* (MH⁺) 457; HPLC retention time 0.95 min (HPLC condition C).

Following compounds were prepared using similar procedure as example 1-1 with appropriate intermediates:

Example #	Product	Intermediates	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 1-12	 (S)-3-benzyloxy-2-((S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino)-propionic acid ethyl ester	 (S)-2-((S)-2-benzyloxy-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)-propan-1-one	1.31 min (C)	549

	ethylamino]-propionic acid ethyl ester	chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid And  5-amino-1H-tetrazole		
Example 1-13	 (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-methoxypropionic acid ethyl ester	 (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methoxyethylamino)propionic acid And  5-amino-1H-tetrazole	1.29 min (A)	471

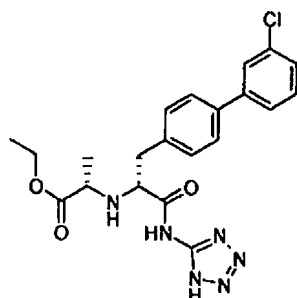
Example 1-14: (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethoxy]-propionic acid ethyl ester



To a solution of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethoxy)-propionic acid (62 mg, 0.165 mmol) in THF (5 ml) at room temperature was added 5-aminotetrazole (38.0

mg, 0.447 mmol), DIPEA (0.086 ml, 0.494 mmol) and followed by 1,3-diisopropylcarbodiimide (0.060 ml, 0.387 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction was quenched by brine and was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. HPLC retention time = 0.99 minutes (condition C); MS ($m+1$) = 444.

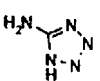
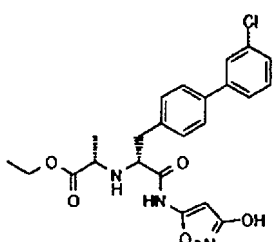
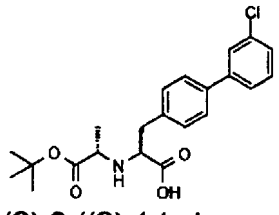
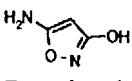
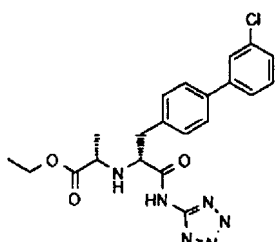
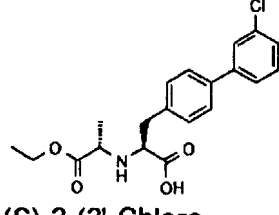
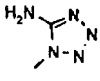
Example 2-1: (S)-2-[(R)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester



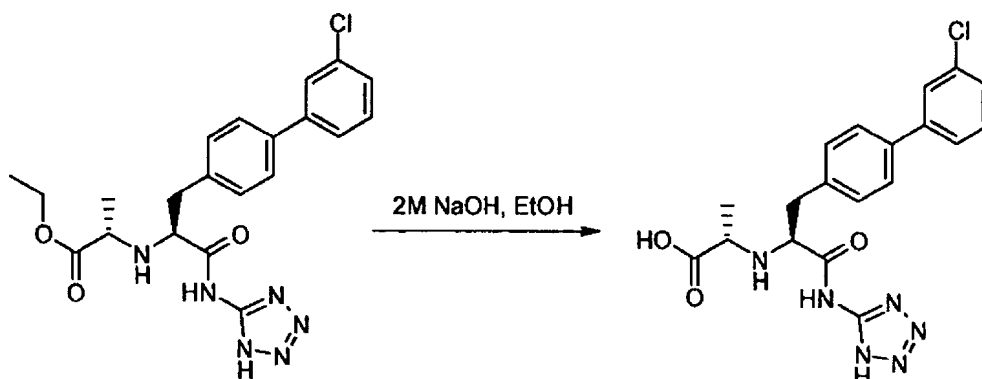
The cis isomer obtained from procedure described in Example 1-1 was isolated by reverse phase HPLC (Sunfire C-18 column, 0.1% TFA in H_2O / CH_3CN) to provide (S)-2-[(R)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.07 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.88 (dd, 1H, J = 8.1, 13.6 Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 6.1, 13.6 Hz), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.87-4.03 (m, 2H), 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H); MS: m/z (MH^+) 443.

Following compounds were prepared using similar procedure as example 1-1 and 2-1 with appropriate intermediates:

Example #	Product	Intermediates	HPLC-RT (condition)	MS ($M+1$)
Example 2-2	(S)-2-[(R)-2-(2',5'-Dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	(S)-2-[(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino]-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	1.38 min (C)	505

	yl)-ethylamino]- propionic acid tert -butyl ester	And  5-amino-1H- tetrazole		
Example 2-3	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro- biphenyl-4-yl)-1-(3- hydroxy-isoxazol-5- ylcarbamoyl)- ethylamino]-propionic acid ethyl ester	 (S)-2-((S)-1-tert- Butoxycarbonyl-et hylamino)-3-(3'- chloro-biphenyl-4-y l)-propionic acid And  5-amino-isoxazol-3- ol	1.46 min (C)	486
Example 2-4	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro- biphenyl-4-yl)-1-(1- methyl-1H-tetrazol-5- ylcarbamoyl)- ethylamino]-propionic acid ethyl ester	 (S)-3-(3'-Chloro- biphenyl-4-yl)-2-((S)- 1-ethoxycarbonyl- ethylamino)- propionic acid And  1-methyl-1H- tetrazol-5-ylamine	1.16 min (C)	457

Example 3-1: (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid

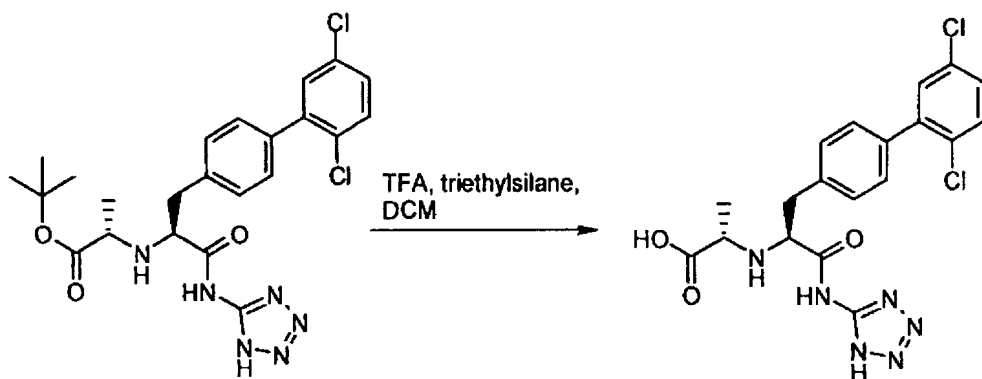


(S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester (100 mg, 0.226 mmol) was treated with 2M aqueous NaOH (2 mL) and EtOH (0.5 mL). After stirred at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was acidified with 2M HCl to adjust pH 1. The resulted precipitate was collected by filtration. The obtained material was crystallized from EtOH to give (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid (94mg).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 2.94 (dd, 1H, J = 7.3, 13.7 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 6.3, 13.6 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 7.1, 13.9 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 6.9, 6.9 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz), 15.9 (bs, 1H); MS: m/z (MH^+) 415; HRMS: calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3$ (M) $^+$ 414.1, found 414.1

Chiral HPLC retention time = 13.17 min. [condition: Daicel CHIRALPAK IA 4.6x100mm); flow rate = 1ml/min.; eluent: 20% EtOH (with 0.1% TFA) in heptane].

Example 3-2: (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid

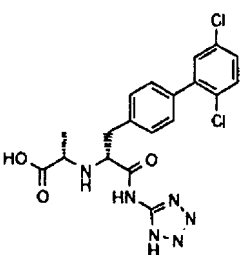
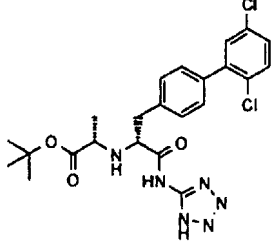
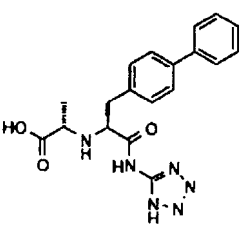
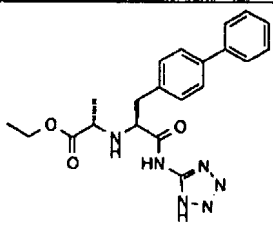


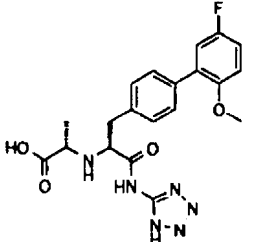
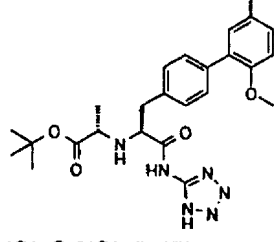
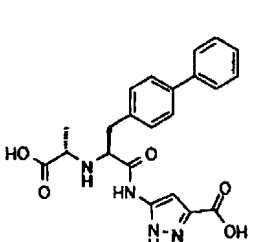
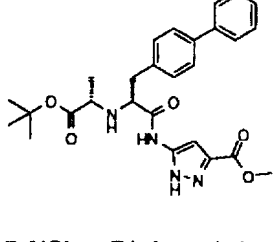
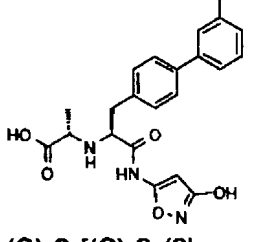
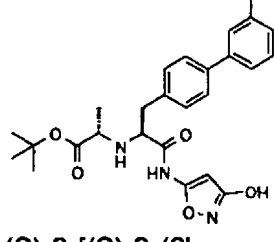
To a solution of (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester (103 mg, 0.204 mmol) in DCM (2 mL) were added

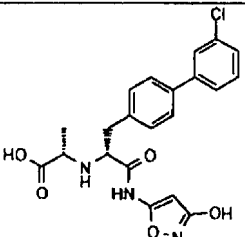
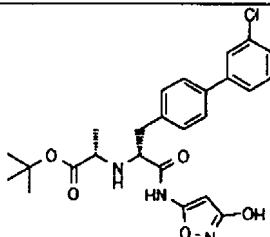
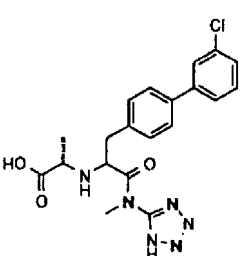
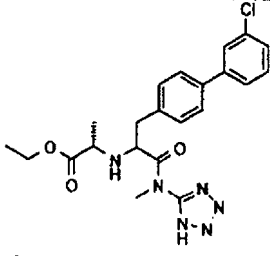
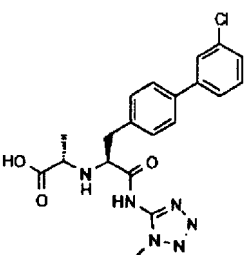
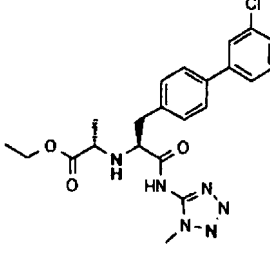
12

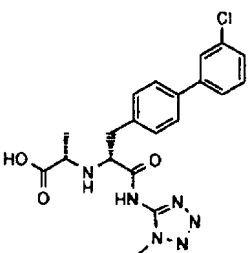
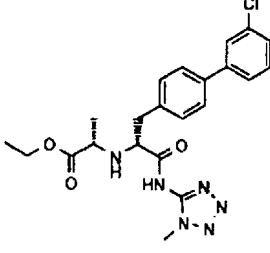
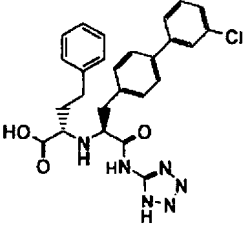
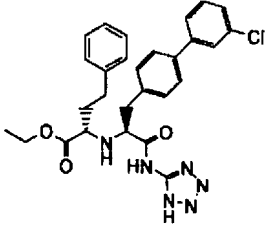
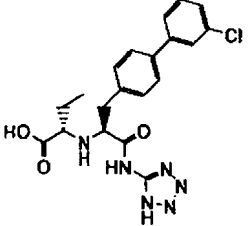
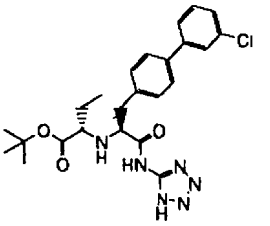
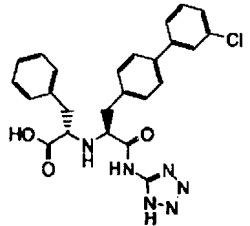
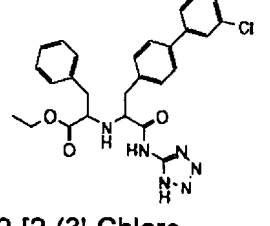
TFA (1 mL) and triethylsilane (0.098 mL, 0.611 mmol). After stirred for 8 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse phase HPLC (Sunfire C-18 column, eluent: 0.1%TFA in H₂O / CH₃CN) to give (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1.49 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 3.29 (dd, 1H, *J* = 7.6, 13.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.2 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.0 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, *J* = 4.3 Hz), 7.48 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.6 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1H); HPLC Retention time 1.25 minutes (condition A); MS: *m/z* (MH⁺) 449.

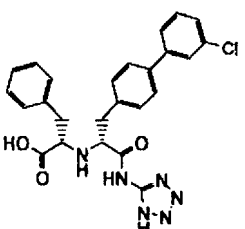
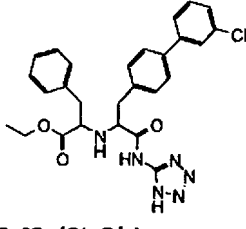
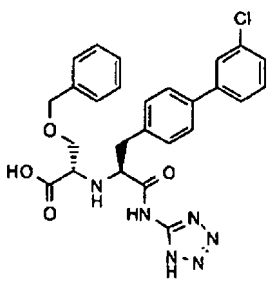
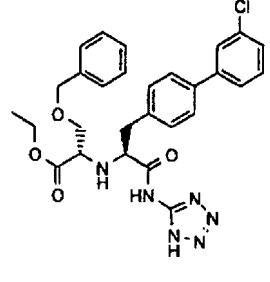
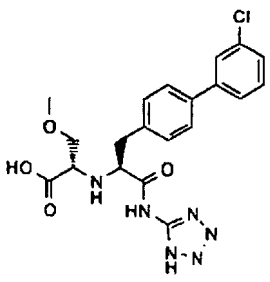
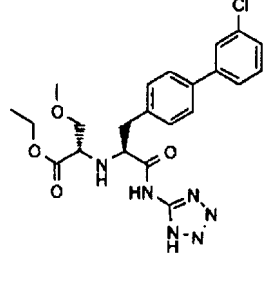
Following compounds were prepared using similar procedure as example 3-1 or 3-2 with appropriate starting material and conditions:

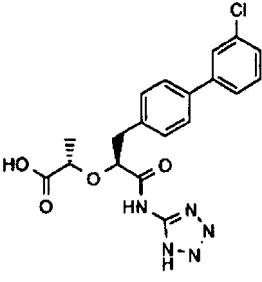
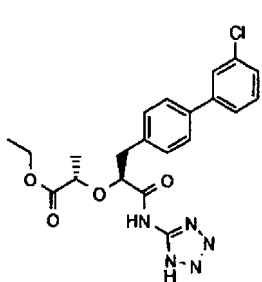
Example #	Product	Starting Material	Hydrolysis Condition	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Example 3-3	 (S)-2-[(R)-2-(2',5'-Dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(R)-2-(2',5'-Dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	TFA, triethylsilane, DCM, RT	1.30 min. (A)	449
Example 3-4	 (S)-2-[(S)-2-Biphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(S)-2-Biphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	1M LiOH, 2M NaOH aq, EtOH, RT	1.28 min. (B)	381

Example 3-5	 (S)-2-[(S)-2-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(S)-2-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	TFA, triethylsilane, DCM, RT	1.19 min. (A)	429
Example 3-6	 5-[(S)-3-Biphenyl-4-yl-2-((S)-1-carboxy-ethylamino)-propionylamino]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid	 5-[(S)-3-Biphenyl-4-yl-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-propionylamino]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester	2M NaOH aq, EtOH RT. Followed by TFA, DCM, RT	1.26 min. (B)	423
Example 3-7	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(3-hydroxy-isoxazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(3-hydroxy-isoxazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	TFA, triethylsilane, DCM, RT	1.30 min. (A)	430

Example 3-8	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(3-hydroxy-isoxazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(3-hydroxy-isoxazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	TFA, triethylsilane, DCM, RT	1.40 min. (A)	430
Example 3-9	 (S)-2-[2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-[methyl-(1H-tetrazol-5-yl)-carbamoyl]-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-[methyl-(1H-tetrazol-5-yl)-carbamoyl]-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	2M NaOH aq, EtOH, RT	1.16 min. (A)	429
Example 3-10	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	2M NaOH aq, EtOH, RT	1.38 min. (A)	429

Example 3-11	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	2M NaOH aq, EtOH, RT	1.43 min. (A)	429
Example 3-12	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid ethyl ester	2M NaOH aq, EtOH, RT	0.82 min. (C)	505
Example 3-13	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-butyric acid	 (S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-butyric acid tert-butyl ester	TFA, DCM, RT	0.42 min. (C)	429
Example 3-14	 2-[2-(3'-Chloro-	 2-[2-(3'-Chloro-	2M NaOH aq, EtOH, RT	1.25 min. (A)	491

	(S)-2-[(S)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-phenyl-propionic acid	biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-phenyl-propionic acid ethyl ester			
Example 3-15	 (S)-2-[(R)-2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-phenyl-propionic acid	 2-[2-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-phenyl-propionic acid ethyl ester	2M NaOH aq, EtOH, RT	1.28 min. (A)	491
Example 3-16	 (S)-3-benzyloxy-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid	 (S)-3-benzyloxy-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester	2M NaOH aq, EtOH, RT	1.35 min. (A)	521
Example 3-17	 (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-	 (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-	2M NaOH aq, EtOH, RT	0.93 min. (A)	445

	yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-methoxy-propionic acid	ethylamino]-3-methoxy-propionic acid ethyl ester			
Example 3-18	 (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethoxy]-propionic acid	 (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethoxy]-propionic acid ethyl ester	2M NaOH aq, MeOH, RT	1.09 min (A)	416

Example 3-3: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +TFA- d) δ 1.48 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 8.8, 13.1 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 6.1, 13.4 Hz), 4.03 (dd, 1H, J = 7.1, 14.1 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.37-7.42 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H, J = 2.8, 8.6 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1H).

Example 3-4: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.20 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.73-3.87 (bs, 1H), 4.25-4.38 (bs, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.45 (dd, 2H, J = 7.4, 7.4 Hz), 7.60-7.66 (m, 4H).

Example 3-5: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.20 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75-4.00 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

Example 3-6: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +TFA- d) δ 1.48 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 7.6, 13.6 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 6.6, 13.9 Hz), 3.96 (dd, 1H, J = 7.3, 14.4 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.45 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.61-7.67 (m, 4H).

Example 3-7: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (bd, 3H, J = 4.8 Hz), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.67-3.90 (m, 1H), 4.10-4.37 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H).

Example 3-8: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.19-1.39 (m, 3H), 3.05-3.218 (m, 2H), 3.30-4.25 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.61-7.73 (m, 4H).

Example 3-9: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.48-1.57 (m, 3H), 3.05-3.47 (m, 2H), 3.728/3.31 (s $\times$ 2, total 3H), 4.02-4.21 (m, 1H), 5.61-5.82 (m, 1H), 7.06-7.27 (m, 1H), 7.34-7.76 (m, 7H).

Example 3-10: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08-4.45 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.62-7.75 (m, 4H).

Example 3-11: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.42 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.02-4.36 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.61-7.74 (m, 4H).

Example 3-12: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 - 1.90 (m, 2 H), 2.59 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 2.96 (dd, $J=13.6$, 7.3 Hz, 1 H), 3.07 (dd, $J=13.6$, 7.1 Hz, 1 H), 3.11 - 3.17 (m, 1 H), 3.78 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 5 H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 3 H), 7.68 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H), 15.89 (br. s., 1 H).

Example 3-13: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 3.08 - 3.27 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.41 (ddd, $J=7.8$, 2.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.61 (dt, $J=8.0$, 1.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.68 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 12.27 (br. s., 1 H), 16.09 (br. s., 1 H).

Example 3-14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.83 - 2.91 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.88 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 3 H), 7.68 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 11.92 (br. s., 1 H), 15.91 (br. s., 1 H).

Example 3-15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.81 - 3.03 (m, 4 H), 3.51 (t, $J=6.4$ Hz, 1 H), 3.79 (t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 7 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.59 (dt, $J=7.6$, 1.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 11.78 (br. s., 1 H), 15.86 (br. s., 1 H).

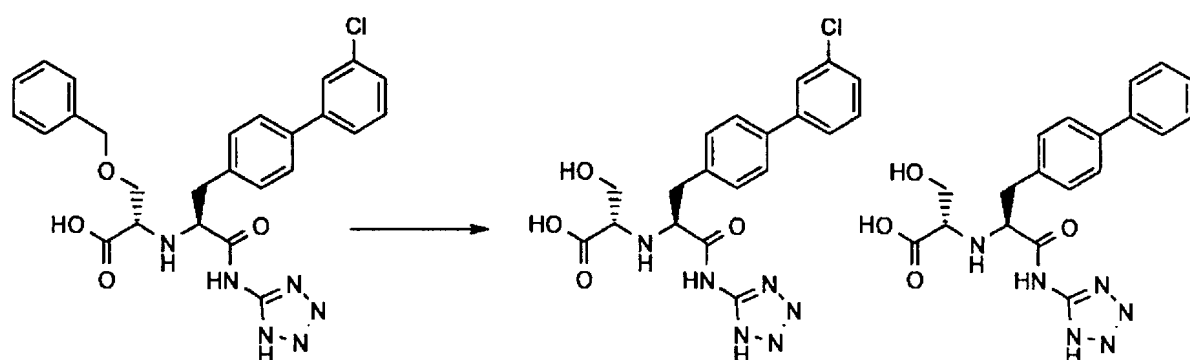
Example 3-16: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.97 (dd, 1H, $J = 7.1$, 13.6 Hz), 3.07 (dd, 1H, $J = 6.3$, 13.6Hz), 3.47 (dd, 1H, $J = 5.1$, 5.1 Hz), 3.58 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz), 4.41 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $j = 7.8$ Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.68 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz).

Example 3-17: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.97-3.13 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.76-4.01 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.69 (bt, $J = 1.77$ Hz, 1H).

Example 3-18: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.31 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 4.03 (q, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.58 (t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 12.13 (br. s., 1 H), 12.69 (br. s., 1 H), 15.96 (br. s., 1 H)

Example 3-19: (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-hydroxy-propionic acid

Example 3-20: (S)-2-[(S)-2-biphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-hydroxy-propionic acid

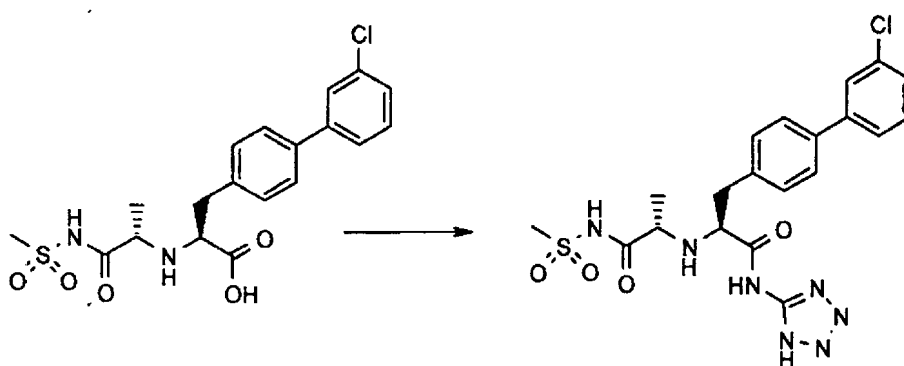


To a solution of (S)-3-benzyloxy-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-propionic acid ethyl ester (47 mg, 0.090mmol) in EtOAc (1 mL) and EtOH (1 mL) was added 5% Pd-C (9.6 mg, 0.0045mmol). H_2 gas was loaded with a balloon and the reaction mixture was stirred at 50°C for 6 hours. The reaction mixture was filtered through celite pad and the filtrate was concentrated. The residue was purified by reverse phase HPLC (Sunfire C-18 column, eluent: 0.1%TFA in H_2O / CH_3CN) to give (S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-hydroxy-propionic acid and (S)-2-[(S)-2-biphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-hydroxy-propionic acid.

(S)-2-[(S)-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-hydroxy-propionic acid; NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.99-3.14 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.58-7.70 (m, 4H); HPLC Retention time 1.17 minutes (condition A); MS: m/z (MH^+) 431.

(S)-2-[(S)-2-biphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-ethylamino]-3-hydroxy-propionic acid; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.18 (dd, 1H, $J = 7.6, 13.4$ Hz), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.66-3.87 (m, 3H), 4.17-4.37 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.44 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.67 (m, 4H); HPLC Retention time 1.00 minutes (condition A); MS: m/z (MH⁺) 397.

Example 4-1: (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-2-methanesulfonylamino-1-methyl-2-oxo-ethylamino)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-propionamide

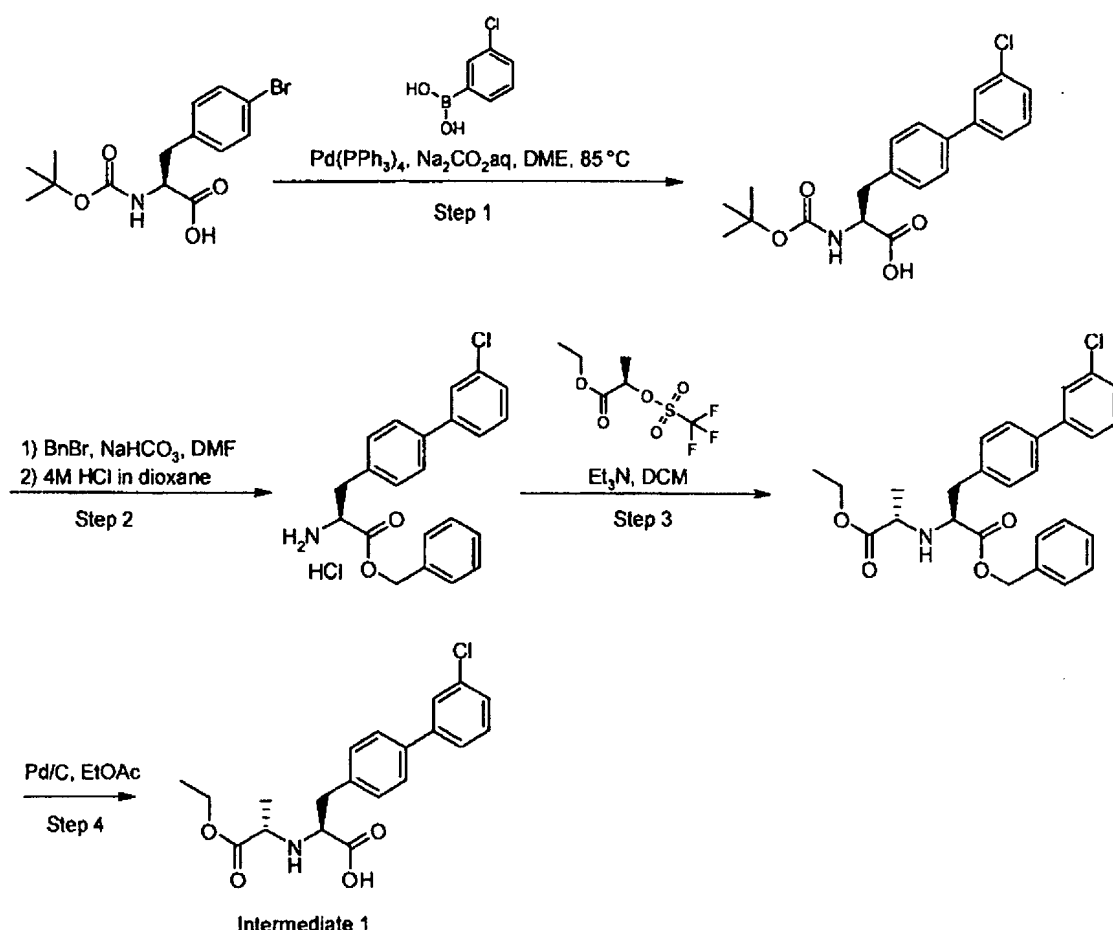


Example 4-1 was prepared using similar procedure as example 1-1. NMR (400MHz, DMSO- d_6 +TFA- d) δ 1.21 (d, $J = 6.32$ Hz, 3H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.83$ Hz), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.68-7.22 (m, 1H); HPLC Retention time 1.21 minutes (condition A); MS: m/z (MH⁺) 492.

Starting materials or intermediates were prepared in following manner:

Intermediate 1: (S)-3-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid

- 75 -



Step 1: To a solution of Boc-L-4-bromophenylalanine (15.0 g, 43.6 mmol), 3-chlorophenylboronic acid (8.52 g, 54.5 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.51 g, 1.31 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (180 mL) was added 2M solution of aqueous NaCO_3 (33 mL). The reaction mixture was heated to 85°C . After stirred for 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1M HCl and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , concentrated under reduced pressure, and purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% MeOH in dichloromethane) to give (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid (13.6 g). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H); MS: m/z (MH^+) 376.

Step 2: To a solution of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid (12.9 g, 34.3 mmol) in DMF (130 mL) were added benzyl bromide (8.16 mL, 68.6 mmol) and NaHCO_3 (5.77 g, 68.6 mmol). After stirred at room temperature overnight, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with H_2O and brine, dried over

Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was treated with 4M HCl in dioxane (30 mL) and stirred for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and the resulted residue was rinsed with iPr₂O to give (S)-2-amino-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester (11.2 g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.14 (dd, 1H, *J* = 7.7, 12.0 Hz), 3.27 (dd, 1H, *J* = 5.9, 12.0 Hz), 4.38 (dd, 1H, *J* = 5.9, 7.7 Hz), 5.15 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, *J* = 1.8, 1.8 Hz), 8.64 (bs, 2H); MS: *m/z* (MH⁺) 366.

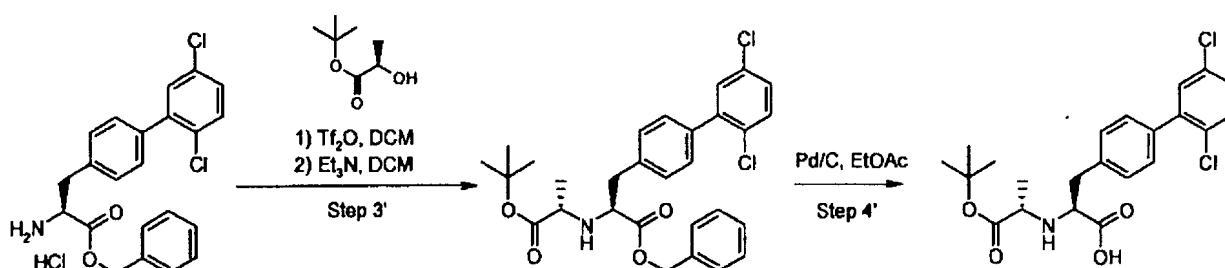
Step 3: To a solution of (S)-2-amino-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester (10.0 g, 24.9 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added triethylamine (10.4 mL, 74.6 mmol) at 0 °C. After stirred for 10 min, ethyl (*R*)-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propionate (9.3 mL, 49.5 mmol) was added at room temperature and stirred for 1 hour. Additional triethylamine (10.4 mL, 74.6 mmol) and ethyl (*R*)-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propionate (9.3 mL, 49.5 mmol) were added at room temperature and stirred for additional 2 hours. The reaction mixture was washed with H₂O and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/heptane) to give (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid benzyl ester (10.6 g). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.89 (bs, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, *J* = 6.8, 14.8 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 4.06-4.17 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H, *J* = 1.5, 1.5 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 466.

Step 4: A suspension of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid benzyl ester (10.0 g, 21.5 mmol) and 5% Pd on carbon (0.914 g) in EtOAc (200 mL) was treated with H₂ (balloon) and stirred at 10-15 °C for 1.5 hour and at room temperature for 0.5 hour. The resulted precipitate was dissolved in methanol and filtered through celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was re-crystallized from EtOAc to give (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid (5.6 g). The mother liquor was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel column chromatography to give additional amount of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid (1.4 g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.13 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.1 Hz), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.3, 13.6 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.48 (dd,

- 77 -

1H, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 4.03 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, $J = 2.0, 2.0$ Hz); MS: m/z (MH^+) 376.

Intermediate 2: (S)-2-((S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid

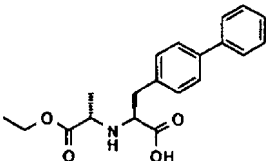
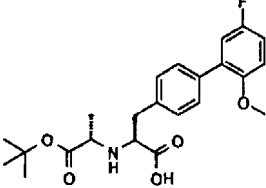
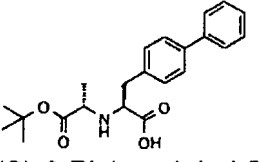


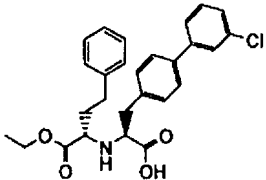
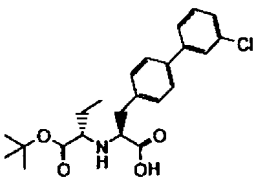
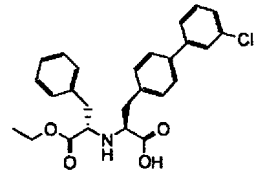
Same procedures described in step 1 (2,5-dichlorophenylboronic acid was used instead of 3-chlorophenylboronic acid) and step 2 for the preparation of intermediate 1 were used to prepare ((S)-2-amino-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester hydrochloride.

Step 3': *t*-Butyl (*R*)-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propionate was prepared from (*R*)-2-hydroxy-propionic acid *tert*-butyl ester (602 mg, 4.12 mmol), triflic anhydride (0.696 mL, 4.12 mmol) and 2,6-lutidine (0.480 mL, 4.12 mmol) in DCM (5 mL). To a suspension of ((S)-2-amino-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester hydrochloride (600 mg, 1.38 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added triethylamine (0.574 mL, 4.12 mmol) at 0 °C. After stirred for 10 min, a half amount of the freshly prepared *t*-butyl (*R*)-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propionate was added at room temperature and stirred for 1 hour. Additional triethylamine (0.574 mL, 4.12 mmol) and the rest of *t*-butyl (*R*)-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propionate were added at room temperature and stirred for additional 2 hours. The reaction mixture was washed with H₂O and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/heptane) to give (S)-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester (580 mg). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.41 (s, 9H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, $J = 7.1, 13.9$ Hz), 3.70 (dd, 1H, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.42 (m, 12H); MS: m/z (MH^+) 528.

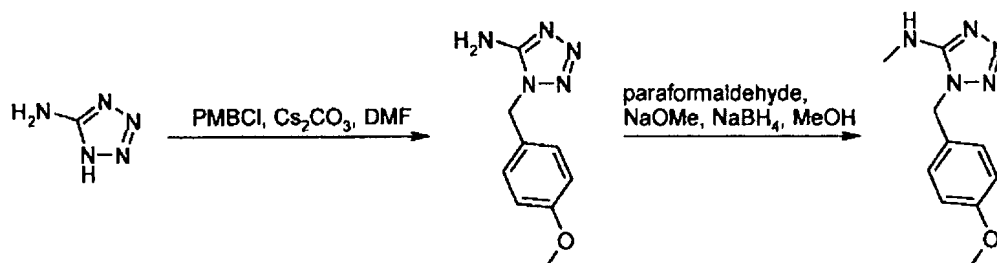
Step 4': A suspension of (S)-2-((S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester (580mg, 1.10 mmol) and 5% Pd on carbon (0.146 g) in EtOAc (10 mL) was treated with H₂ (balloon) and stirred at rt for 1.5 hour. The resulted precipitate was dissolved in methanol and filtered through celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was re-crystallized from EtOAc to give (S)-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid (438 mg). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.35 (s, 9H), 2.84 (dd, 2H, J = 7.3, 13.6 Hz), 2.95 (dd, 2H, J = 6.1, 13.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 6.8, 13.6 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 6.1, 7.3 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, J = 8.6 Hz) ; MS: m/z (MH⁺) 438.

Following intermediates were prepared using similar procedure as intermediate 1 or intermediate 2 with appropriate reagent:

Intermediate #	Intermediate	Reagent	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Intermediate 3	 (S)-3-Biphenyl-4-yl-2-((S)-1-ethoxy carbonyl-ethylamino)-propionic acid	phenylboronic acid was used instead of 3-chlorophenylboronic acid in step 1	0.71 min (C)	342
Intermediate 4	 (S)-2-((S)-1-tert-Butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(5'-fluoro-2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	2-methoxy-5-fluorophenylboronic acid was used instead of 3-chlorophenylboronic acid in step 1	1.07 min (C)	418
Intermediate 5	 (S)-3-Biphenyl-4-yl-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-propionic acid	phenylboronic acid was used instead of 3-chlorophenylboronic acid in step 1	1.05 min (C)	370

	ethylamino)-propionic acid			
Intermediate 6	 (S)-2-[(S)-1-carboxy-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-ethylamino]-4-phenyl-butyric acid ethyl ester	(R)-2-Hydroxy-4-phenyl-butyric acid ethyl ester was used instead of (R)-2-hydroxy-propionic acid tert-butyl ester in Step 3'	1.39 min (C)	466
Intermediate 7	 (S)-2-[(S)-1-Carboxy-2-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-ethylamino]-butyric acid tert-butyl ester	(R)-2-Hydroxy-butyric acid tert-butyl ester was used instead of (R)-2-hydroxy-propionic acid tert-butyl ester in Step 3'	1.15 min (C)	418
Intermediate 8	 (S)-3-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-2-(S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl amino)-propionic acid	(R)-2-Hydroxy-3-phenyl-propionic acid ethyl ester was used instead of (R)-2-hydroxy-propionic acid tert-butyl ester in Step 3'	1.27 min (C)	452

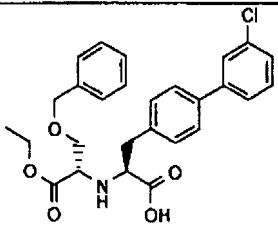
Intermediate 9: [1-(4-Methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methyl-amine

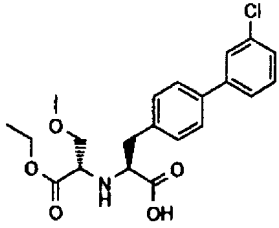


To a suspension of 5-amino-1H-tetrazole (1.50 g, 17.6 mmol) in DMF (30 mL) were added Cs₂CO₃ (8.62 g, 26.4 mmol) and PMBCl (2.90 g, 18.5 mmol). After stirred at 60°C for 3 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with EtOAc. The mixture was washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with DCM and the resulted precipitate was collected by filtration to give 1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-ylamine (0.625 g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.73 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz).

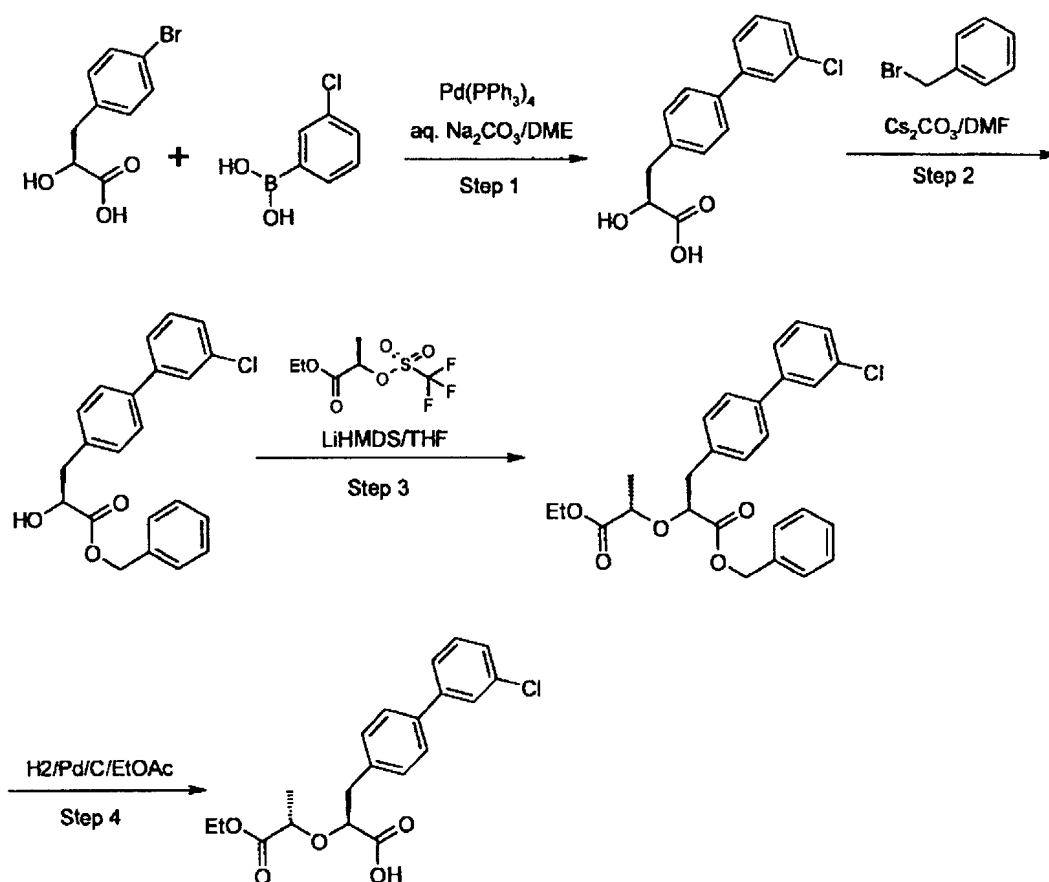
Next, to a suspension of 1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-ylamine (600mg, 2.92 mmol) in MeOH (10 mL) were added paraformaldehyde (132 mg, 4.39 mmol) and sodium methoxide (632 mg, 25wt% in MeOH). The mixture was refluxed for 30 min until the suspension turned into a clear solution. The mixture was cooled to room temperature and sodium borohydride (332 mg, 8.77 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was refluxed again for 15 min. After cooled to room temperature, the reaction was quenched with H₂O. The mixture was diluted with EtOAc, partially concentrated, and washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% MeOH in DCM) to give [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methyl-amine (0.63 g). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.00 (d, 3H, *J* = 5.3 Hz), 3.61 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 220.

Following intermediates were prepared using similar procedure as intermediate 1 or intermediate 2 with appropriate reagent:

Intermediate #	Intermediate	Reagent	HPLC-RT (condition)	MS (M+1)
Intermediate 9	 (S)-2-((S)-2-benzyloxy-1-ethoxycarbonyl-ethylamino)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propanoic acid ethyl ester	(R)-3-Benzyloxy-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester was used instead of (R)-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester in Step 3	1.41min (C)	482

	propionic acid			
Intermediate 10	 (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methoxy-ethylamino)-propionic acid	(R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propionic acid ethyl ester was used instead of (R)-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester in Step 3	0.56min (C)	496

Intermediate 11: (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethoxy)-propionic acid



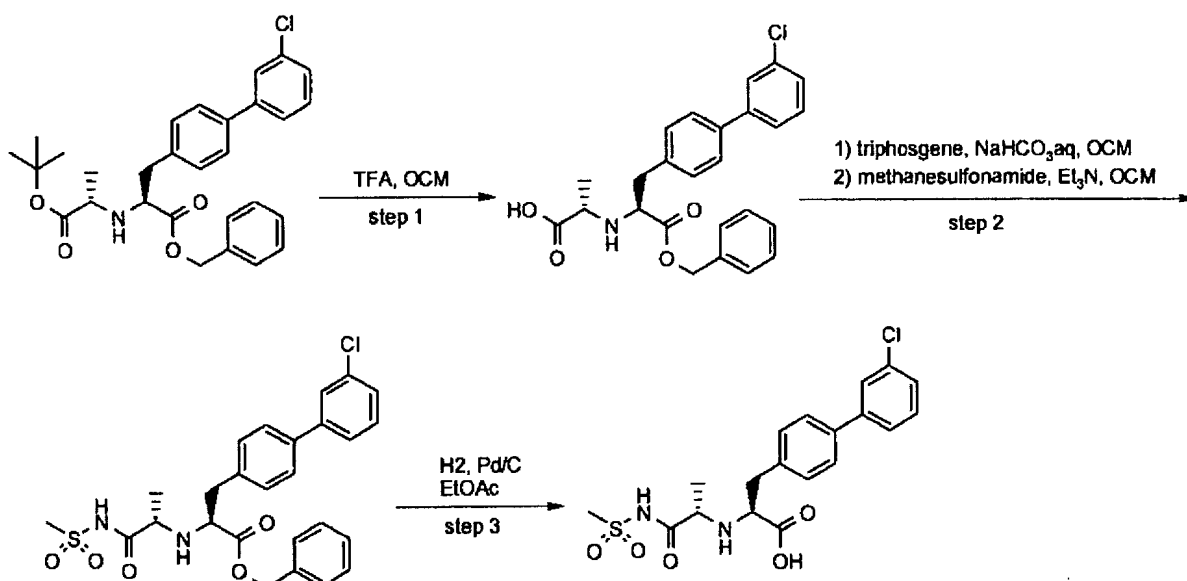
Step1: To a mixture of 4-bromo-L-phenylalanine (2.5 g, 10.24 mmol) and the solvent of acetic acid (20 ml) and water (75 ml) in an ice bath was added dropwise a solution of sodium nitrite (2.120 g, 30.7 mmol) in water (20.00 ml). The mixture was slowly warmed up to room temperature and stirred overnight. To the suspension was added methylamine in THF (20.48 ml, 41.0 mmol) dropwise slowly and the mixture turned to clear and stirred at room temperature for 1 hr. The mixture was concentrated to remove THF and extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude as off white solid: 1.7 g (yield: 43%). HPLC retention time = 0.83 minutes (condition A); MS (m+2) = 246.

Step 2: To a solution of (S)-3-(4-bromo-phenyl)-2-hydroxy-propionic acid (1.5 g, 6.12 mmol) in DME (60 ml) at room temperature was added 3-chlorobenzenboronic acid (1.436 g, 9.18 mmol) and followed by aq. Na₂CO₃ (6.12 ml, 12.24 mmol) and Pd(Ph₃P)₄ (0.212 g, 0.184 mmol). The mixture was stirred at 85 °C overnight. The reaction was added more EtOAc and acidified by 1N HCl to PH~5. The combined organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by HPLC (20 to 80% ACN-H₂O (0.1%TFA)) to give the white solid: 550 mg (yield: 32%). HPLC retention time = 1.23 minutes (condition A); MS (m-1) = 275.

Step 3: To a solution of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-propionic acid benzyl ester (282 mg, 0.769 mmol) in THF (6 ml) at -78 °C was added LiHMDS/THF (1.999 ml, 1.999 mmol) and the resulting yellow mixture was stirred at -78 °C for 25 mins then was added (R)-ethyl 2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propanoate (0.860 ml, 4.61 mmol) at -20 °C. 1hr the reaction was almost complete. The reaction was quenched by sat. NH₄Cl and was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, filtered and concentrated. The residue was purified by HPLC (75 to 100% ACN-H₂O (0.1%TFA)) to give the product: 140 mg (yield: 39%). HPLC retention time = 1.57 minutes (condition C); MS (m+1) = 467.

Step 4: A mixture of (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-ethoxycarbonyl-ethoxy)-propionic acid benzyl ester and 10% Pd/C wet in EtOAc was hydrogenated under H₂ balloon for 30 mins. The reaction was filtered off the catalyst and concentrated. The residue was purified by HPLC (15 to 70% ACN-H₂O (0.1%TFA)) to give oil: 128 mg. HPLC retention time = 1.07 minutes (condition C); MS (m-1) = 375.

Intermediate 12: (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-2-methanesulfonylamino-1-methyl-2-oxo-ethylamino)-propionic acid

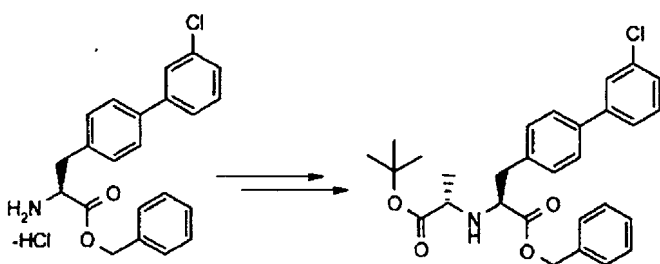


Step 1: To a solution of (S)-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester (1.12 g, 2.27 mmol) in DCM (5 mL) was added TFA (5 mL). After being stirred for 3 hours, the reaction mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% MeOH in DCM) to give (S)-2-((S)-1-carboxy-ethylamino)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester. MS: m/z (MH^+) 438; HPLC retention time 0.73 min (HPLC condition C).

Step 2: To a solution of (S)-2-((S)-1-carboxy-ethylamino)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester (600 mg, 1.37 mmol) in DCM (7 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (2 mL) was added triphosgene (407 mg, 1.37 mmol). After being stirred for 0.5 hours, the reaction mixture was diluted with EtOAc and stirred for additional 0.5 hours until generation of gas was completed. The organic layer was separated, washed with brine and concentrated. This was dissolved in DCM (7 mL) and methanesulfonamide (195 mg, 2.06 mmol) was added. After being stirred at rt for 1 hour, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , concentrated and purified by silica gel column chromatography (eluent: 10% MeOH in DCM) to give (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-2-methanesulfonylamino-1-methyl-2-oxo-ethylamino)-propionic acid benzyl ester. MS: m/z (MH^+) 515; HPLC retention time 1.58 min (HPLC condition A).

Step 3: This was dissolved in EtOAc. 5% Pd-C (146 mg) was added and hydrogenated with H₂ balloon at rt for 1 hour. The reaction mixture was filtered through celite pad and the filtrate was concentrated. The resultant solid was re-crystallized from MeOH to give (S)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-2-((S)-2-methanesulfonylamino-1-methyl-2-oxo-ethylamino)-propionic acid. MS: *m/z* (MH⁺) 425; HPLC retention time 1.14 min (HPLC condition A).

Intermediate 12-2: (S)-2-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-ethylamino)-3-(3'-chloro-biphenyl-4-yl)-propionic acid benzyl ester



Intermediate 12-2 was prepared using similar procedure as intermediate 1 and intermediate 2 with appropriate reagent. MS: *m/z* (MH⁺) 494; HPLC retention time 1.50 min (HPLC condition C).

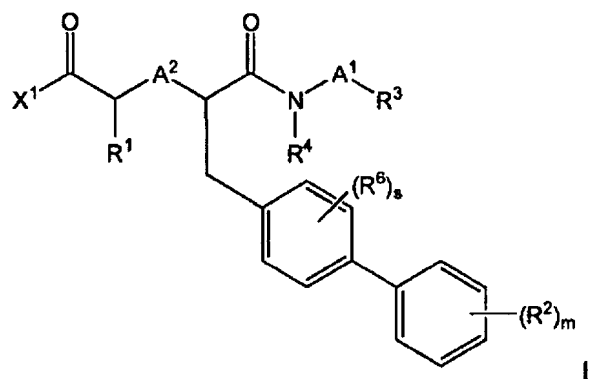
It can be seen that the compounds of the invention are useful as inhibitors of Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) activity and therefore useful in the treatment of diseases and conditions associated with Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) activity such as the diseases disclosed herein.

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



wherein:

X¹ is OH, -O-C₁₋₇alkyl, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-C₁₋₇alkyl or -NHS(O)₂-benzyl, wherein R^a and R^b for each occurrence are independently H or C₁₋₇alkyl;

R¹ is H, C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆ alkyl, wherein alkyl is optionally substituted with benzyloxy, hydroxy or C₁₋₆ alkoxy;

for each occurrence, R² is independently C₁₋₆-alkoxy, hydroxy, halo, C₁₋₆-alkyl, cyano or trifluoromethyl;

A² is O or NR⁵;

R⁴ and R⁵ are independently H or C₁₋₆ alkyl;

A¹ is a bond or C₁₋₃alkylene chain;

R³ is a 5- or 6-membered heteroaryl, C₆₋₁₀-aryl or C₃₋₇-cycloalkyl, wherein each heteroaryl, aryl or cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl;

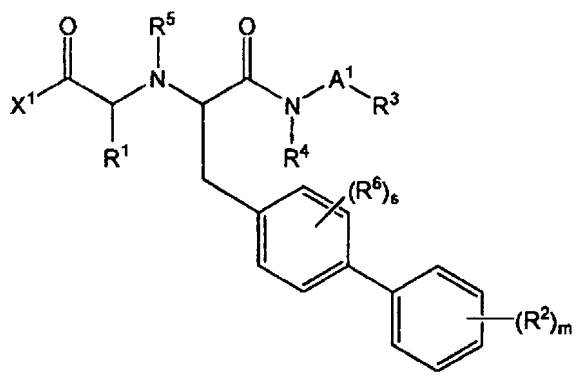
R⁶ for each occurrence is independently halo, hydroxy, C₁₋₇alkoxy, halo, C₁₋₇alkyl or halo-C₁₋₇alkyl; or

R⁴, A¹-R³, together with the nitrogen to which R⁴ and A¹-R³ are attached, form a 4- to 7-membered heterocyclyl or a 5- to 6-membered heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl; and

m is 0 or an integer from 1 to 5;

s is 0 or an integer from 1 to 4; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1 of Formula I:



wherein:

X¹ represent OH or O-C₁₋₆-alkyl;

R¹ is H, C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆ alkyl;

for each occurrence, R² is independently C₁₋₆-alkoxy, hydroxy, halo, C₁₋₆-alkyl, cyano or trifluoromethyl;

R⁴ and R⁵ are independently H or C₁₋₆ alkyl;

A¹ is a bond or C₁₋₃alkylene chain;

R³ is a 5- or 6-membered heteroaryl, C₆₋₁₀-aryl or C₃₋₇-cycloalkyl, wherein each heteroaryl, aryl or cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl;

R⁶ for each occurrence is independently halo, hydroxy, C₁₋₇alkoxy, halo, C₁₋₇alkyl or halo-C₁₋₇alkyl; or

R⁴, A¹-R³, together with the nitrogen to which R⁴ and A¹-R³ are attached, form a 4- to 7-membered heterocyclyl or a 5- to 6- membered heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or more groups independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl; and

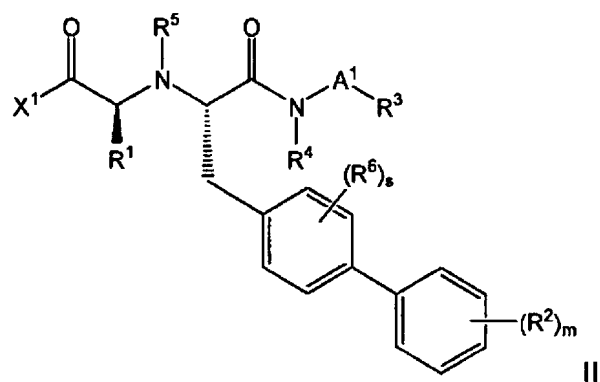
m is 0 or an integer from 1 to 5;

s is 0 or an integer from 1 to 4; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

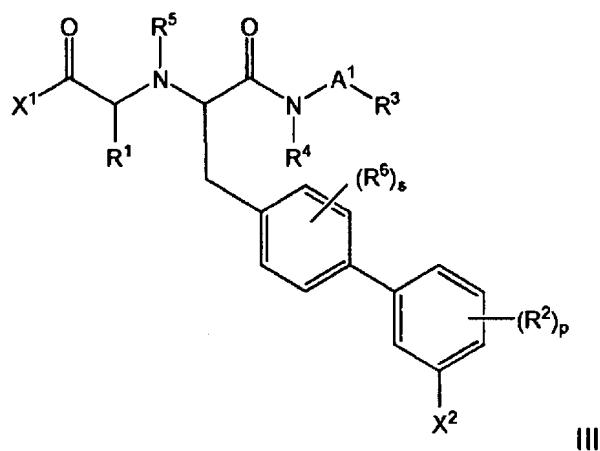
3. The compound according to claim 1 or 2 of Formula II:

- 87 -



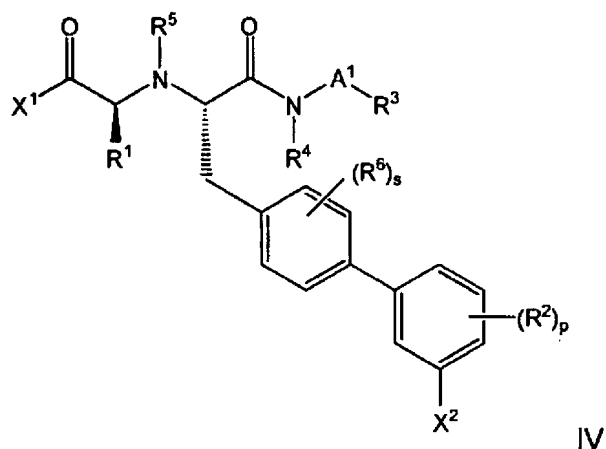
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 1 or 2 of Formula III:



Wherein X^2 is halo and p is 0 or an integer from 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to claim 4 of formula IV:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of any of the preceding claims wherein

X¹ represent OH or O-C₁₋₆-alkyl;

R¹ is H or C₁₋₆ alkyl;

R² for each occurrence is independently C₁₋₆-alkoxy, hydroxy, halo, C₁₋₆-alkyl, cyano or trifluoromethyl;

R⁴ and R⁵ are independently H or C₁₋₆ alkyl;

A¹ is a bond or C₁₋₃alkylene chain;

R³ is a 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl;

R⁶ for each occurrence is independently halo, hydroxy, C₁₋₇alkoxy, halo, C₁₋₇alkyl or halo-C₁₋₇alkyl;

m is 0 or an integer of 1 to 5;

s is 0 or an integer of 1 to 4; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound of any of the preceding claims wherein

A¹ is a bond or CH₂; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound of any of the preceding claims wherein

R¹ is methyl or ethyl, R⁵ and R⁴ are H; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of any of the preceding claims wherein

R³ is a 5-membered ring heteroaryl selected from the group consisting of oxazole, pyrrole, pyrazole, isooxazole, triazole, tetrazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiophene, imidazole and thiadiazole; each of which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, CO₂H and CO₂C₁₋₆alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compounds of any of the preceding claims wherein

R³ is tetrazole; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compounds of any of claims 4 to 10 wherein X^2 is Cl, 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 angiotensin 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 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, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure, diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure, cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism hypercalciuria, ascites, glaucoma, menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders, asthma, obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders, depression, psychotic condition, dementia, geriatric confusion, obesity, 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 hypertension, resistant hypertension, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, isolated systolic hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, angina, renal insufficiency, renal failure, diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, 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), renal failure, cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism hypercalciuria, ascites, glaucoma, menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders, asthma, obstructive sleep apnea, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders, depression, psychotic condition, dementia, geriatric confusion, obesity, 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/067781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D231/40 C07D257/06 C07D261/14 A61K31/41 A61K31/42 A61K31/415 A61P7/10 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) C07D A61K A61P 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE LOMBAERT S ET AL: "Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 - 1. Discovery and optimization of potency", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 5, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 145-150, XP004135805, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/0960-894X(94)00474-T table 1; compound 5; 12 ----- -/--	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 18 January 2011		Date of mailing of the international search report 25/01/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/067781

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOMBAERT DE S ET AL: "DUAL INHIBITION OF NEUTRAL ENDOPEPTIDASE AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME BY N-PHOSPHONOMETHYL AND N-CARBOXYALKYL DIPEPTIDES", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 4, no. 22, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 2715-2720, XP000569948, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/S0960-894X(01)80703-4 tables 1, 3; compound 17; 30 -----	1-19

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
26 de Mayo de 2011 (26.05.2011)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2011/061271 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 231/40 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 257/06 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) A61P 7/10 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2010/067781

(22) Fecha de Presentación Internacional:
18 de Noviembre de 2010 (18.11.2010)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/263,137 20-Noviembre-2009 (20.11.2009) US
61/359,914 30-Junio-2010 (30.06.2010) 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): IWAKI, Yuki [JP/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 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).

(74) Agente : VON SPRECHER, Georg; 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

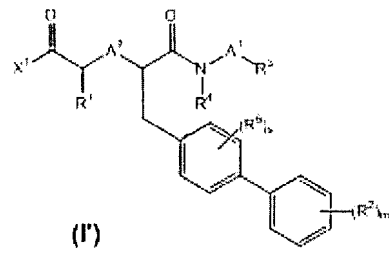
Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

-- 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))

(54) Título : DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBAMOIL-METIL-AMINO-ACÉTICO SUSTITUIDO COMO INHIBIDORES DE NEP NOVEDOSOS



(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶, A¹, A², X¹, s y m 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.

WO 2011/061271 A1

57

DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBAMOIL-METIL-AMINO-ACÉTICO
SUSTITUIDO COMO INHIBIDORES DE NEP NOVEDOSOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

5 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
10 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; aurículo-peptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que
15 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-
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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 neuro-
20 hormonas, actividad diurética y natriurética, o median los efectos del comportamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION:

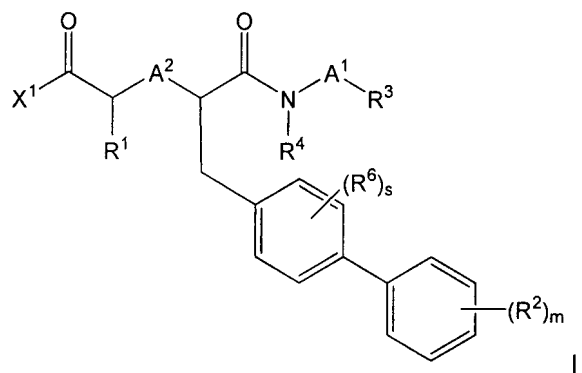
El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de la
25 endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima

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.

La invención pertenece a los compuestos, a los 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 IV, 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'):



en donde:

X^1 es OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NR^aR^b$,

-NHS(O)₂-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o -NHS(O)₂-bencilo, en donde R^a y R^b, por cada presentación, son independientemente H o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

5 R¹ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde alquilo está opcionalmente sustituido con benciloxilo, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 por cada presentación, R² es independientemente alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

A² es O o NR⁵;

R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 A¹ es un enlace o una cadena de alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono;

20 R³ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 6 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-

25 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO₂H y CO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶, por cada presentación, es independientemente 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; o

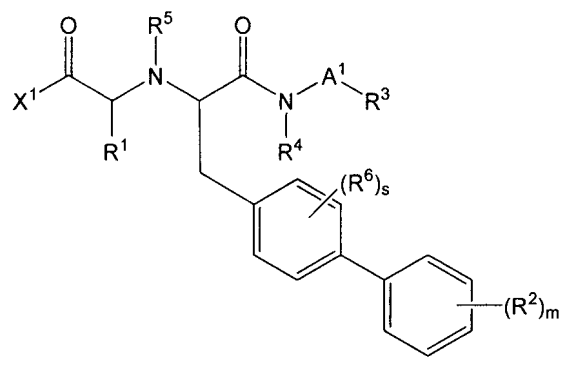
R^4 , A^1-R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que R^4 y A^1-R^3 están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

X^1 representa OH u O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

A^1 es un enlace o una cadena de alquileo de 1 a 3 átomos de
5 carbono;

R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 6 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo
10 que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 , por cada presentación, es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1
15 a 7 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; o

R^4 , A^1-R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que R^4 y A^1-R^3 están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente
20 seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 0 o un entero de 1 a 5;

25 s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia 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 terminal (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), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitis. 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

5 tratamiento de los trastornos menstruales, parto prematuro, 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,

10 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,

15 disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

En una modalidad preferida, los compuestos de la invención

20 son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

En otra modalidad, la invención pertenece a un método para el tratamiento de los trastornos o las 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

25 comprende: administrar al sujeto una cantidad efectiva de un

compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, 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.

5 En todavía otra modalidad, la invención pertenece a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 En todavía otra modalidad, la invención pertenece a combinaciones que incluyen un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos.

15 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 IV, o de una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo, de tal manera que se inhiba la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones:

25 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
5 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 6 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
10 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 C₁₋₆" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilenos" se refiere a un radical de alquilo divalente, en
15 donde alquilo 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,
20 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.
25 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 haloalquilo son fluoro-metilo, di-fluoro-metilo, tri-fluoro-metilo, clorometilo, 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 perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno. El término "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis 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 6, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o parcialmente insaturados, 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 C₃₋₇" se refiere a los grupos hidrocarburo
5 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
10 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 C₆₋₁₀" se refiere a los grupos hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en
15 la porción del anillo.

El término "aril-alquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Los ejemplos representativos de aril-alquilo son bencilo o fenil-CH₂CH₂-. El término "arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a
20 seis átomos de carbono, cuyo hidrocarburo está sustituido con un arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

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
25 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).

5 Los grupos heteroarilo monocíclico típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, 10 oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o piridil-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-, 4-, ó 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo. El 15 término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos de arilo, 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, 20 indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, bencisoquinolinilo, tieno-[2,3-b]-furanilo, furo-[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 25 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, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, 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:

20



25

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo saturado o insaturado no aromático (parcialmente insaturado) opcionalmente sustituido, el cual

es monocíclico de 4, 5, 6, ó 7 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, ditiolano, 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 "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 una
5 modalidad, los heteroátomos se seleccionan a partir de N, o y S.

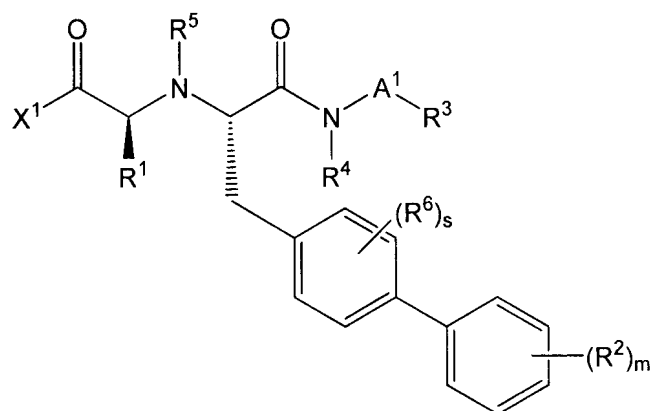
Compuesto de la Invención:

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en
10 cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

Ciertos compuestos de la fórmula I' o I incluyen los compuestos de la fórmula II:

15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, A¹, s y m tienen la definición de la
25 fórmula I, anterior.

En una modalidad, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula I', I o II en donde:

X^1 representa OH u O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 R^1 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

10 R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

A^1 es un enlace o una cadena de alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, en donde cada heteroarilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 R^6 , por cada presentación, es independientemente 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;

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

25 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula I', I o II en donde:

X^1 representa OH u O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 por cada presentación, R^2 es independientemente alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 A^1 es un enlace o una cadena de alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono;

R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6
15 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 , por cada presentación, es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1
20 a 7 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

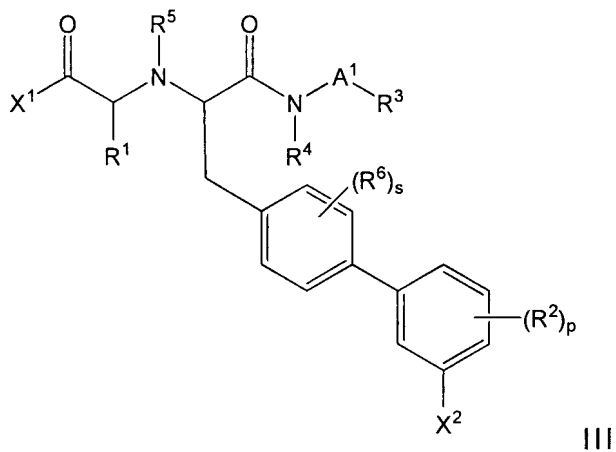
m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ciertos compuestos de la fórmula I' o I incluyen los compuestos
25 de la fórmula III:

5

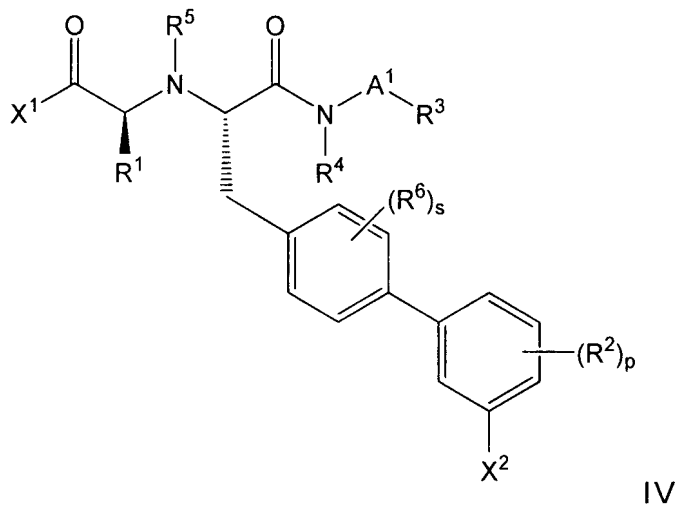


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 y s tienen la definición de la fórmula I anterior, y X^2 es halógeno, y p es 0 o un entero de 1 a 4.

Ciertos compuestos de la fórmula I', I, II o III incluyen los compuestos de la fórmula IV:

15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , s y p tienen la definición de las fórmulas I, II y III anteriores.

En una modalidad, la invención pertenece a los compuestos de la fórmula III o IV, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los

25

mismos, en donde X^2 es un Cl. En un aspecto adicional de esta modalidad, p es 0.

Las siguientes modalidades se pueden utilizar de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación:

En una modalidad, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es un enlace o CH_2 . En una modalidad adicional A^1 es un enlace.

En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, R^3 es un heteroarilo del anillo de 6 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en pirazina, piridina, pirimidina, piranona (por ejemplo, piran-4-ona, piran-2-ona tal como 3-hidroxi-piran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona opcionalmente sustituidas), pirimidinona y piridinona (por ejemplo, piridin-4-ona o piridin-2-ona tal como, por ejemplo, 3-hidroxi-1-metil-piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona opcionalmente sustituidas). En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es un heteroarilo del anillo 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^3 son oxazolona, tiazolona, oxadiazolona, triazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una modalidad
5 adicional, los sustituyentes opcionales sobre el heteroarilo son independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H o CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En otro aspecto de la modalidad anterior, la invención
10 pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es tetrazol.

En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de
15 acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido. En una modalidad adicional, los sustituyentes opcionales sobre fenilo son independientemente alquilo
20 de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H o CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad adicional, el fenilo está sustituido con CO_2H y está además opcionalmente sustituido.

25 En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de

acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo).

En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es H.

En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^5 es H.

En otra modalidad, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV, o a cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde s es 0.

En otra modalidad, los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , m , s y p son aquéllos definidos por los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , m , s y p 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 que se encuentra más adelante, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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
10 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
15 (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
20 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
25 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 con ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, 5 etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, 10 oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, 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, 15 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 oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 20 benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, 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 25 las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales

a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen 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 las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se puede 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, es deseable el uso de 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, ^1H , ^2H o D, ^3H); 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 ^3H , ^{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 ^2H ; 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 ^2H ó ^3H), 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, ^2H 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 las fórmulas I a IV. 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 las fórmulas I a IV, 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, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula I', I, II, III o IV 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 la fórmula I', I, II, III, IV o V 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 la fórmula I', I, II, III o IV 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 la fórmula I', I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, 5 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 10 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 15 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, 20 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 25 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
5 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.

10 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente 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 ciertas modalidades, el sujeto
15 es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno o enfermedad dados, o a una disminución
20 significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer
25 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", "tratando", 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", "tratando", 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", "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, con dicho tratamiento.

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.

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
5 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,
10 moléculas zwitteriónicas.

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
15 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
20 se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: pro-fármacos bioprecusores 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 bioprecusores son compuestos que son inactivos o que
25 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. Los pro-fármacos adecuados son con frecuencia 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-sustituídos, tales como los ésteres de ω -(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxilo inferior, alcóxilo 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, 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.

10 **Esquema Sintético General**

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.

5 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
10 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
15 correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición
20 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
25 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 isoelectrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

5 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.

10 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, 15 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 20 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 25 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a la temperatura
- 20 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
- 25 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".

5 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 alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por
10 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
15 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
20 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.

25 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
5 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
10 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*.

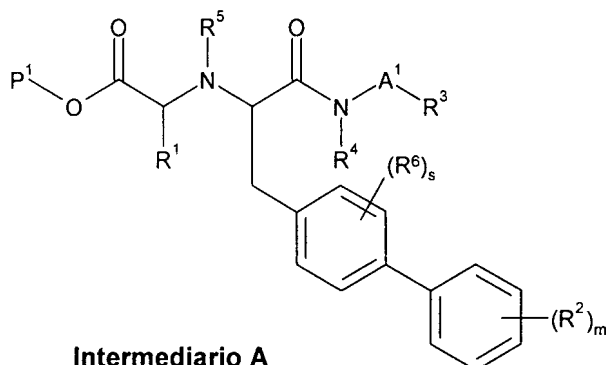
Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y
15 catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4^a Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

20 Típicamente, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IV se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1 a 7 proporcionados en seguida.

Los compuestos de la invención de la fórmula I' o I en donde X¹ es hidroxilo, se pueden preparar mediante la hidrólisis del
25 Intermediario A, en donde A¹, R¹, R², R³, R⁴ y m tienen la definición

de la fórmula I' o I, anteriores; y P¹ es un grupo protector apropiado seleccionado a partir de, pero no limitándose a, metilo, etilo, o butilo terciario, o metoxi-bencilo, o bencilo.

5

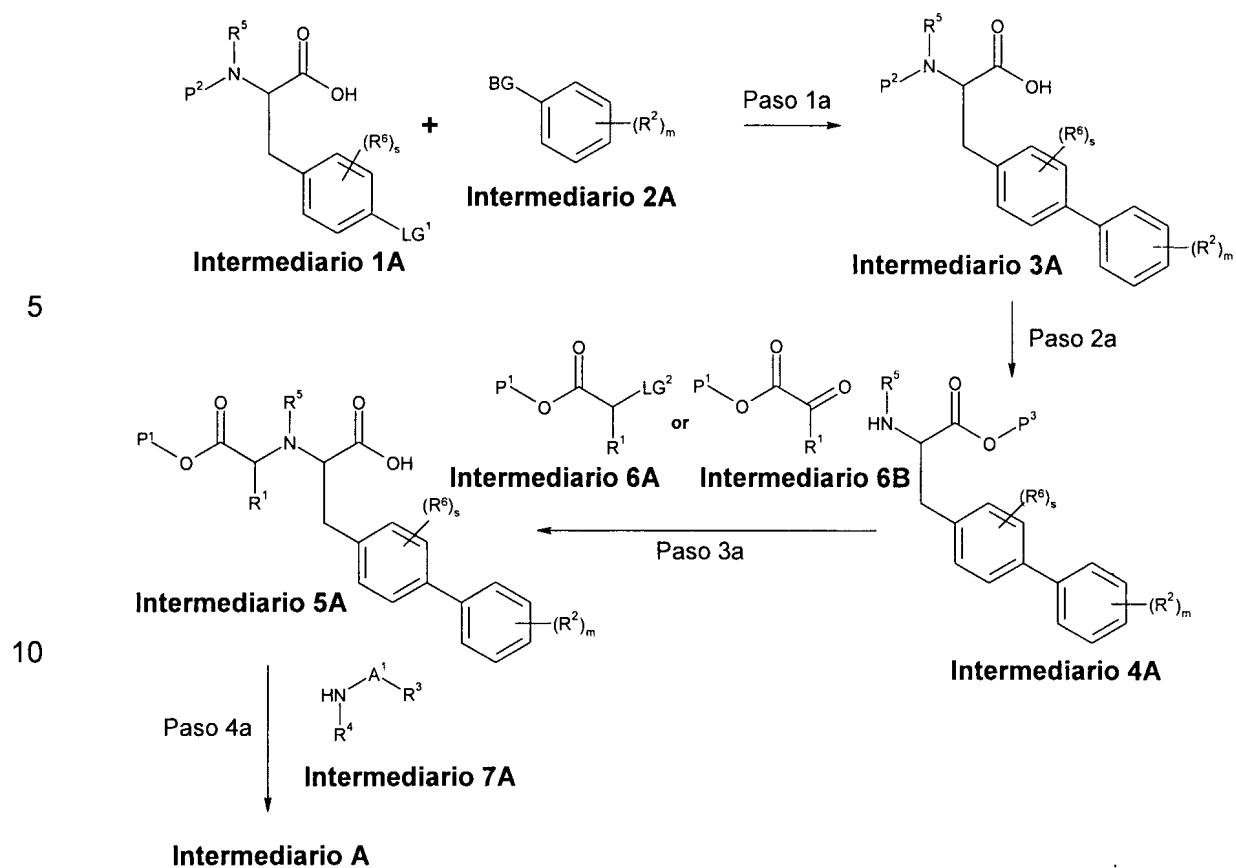


10

Se pueden aplicar los métodos convencionales para la hidrólisis del Intermediario A 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, TFA, HCl, o BCl₃. Cuando P¹ es bencilo o metoxi-bencilo, un método preferible para la desprotección es la hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como, pero no limitándose a, paladio sobre carbón.

En algunos casos, no se requiere la hidrólisis del Intermediario A; por ejemplo, cuando el intermediario A es un compuesto de la invención de la fórmula I' o I en donde X¹ es O-alquilo.

El Esquema 1 ilustra la síntesis del intermediario A. El Intermediario A se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el esquema 1, en donde A¹, P¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s y m son como se definen anteriormente.



Esquema 1

En el paso 1a, el Intermediario 3A se puede preparar mediante el acoplamiento cruzado de un intermediario 1A en donde P^2 es un grupo protector apropiado seleccionado a partir de, pero no limitándose a, terbutoxi-carbonilo, benciloxi-carbonilo, fluorenil-metiloxi-carbonilo, bencilo, o metoxi-bencilo, y en donde LG^1 es un grupo saliente seleccionado a partir de, pero no limitándose a, halógeno (por ejemplo, bromo, cloro, o yodo) o trifluoro-metan-sulfoniloxilo, con un intermediario 2A en donde R^2 y m son como se describen anteriormente, y en donde BG es un grupo apropiado seleccionado a partir de, pero no limitándose a, ácido borónico,

trifluoro-borato o éster borónico. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo el acoplamiento de Suzuki-Miyaura del Intermediario **1A** con el Intermediario **2A** utilizando especies de paladio, tales como, pero no limitándose a, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, con un ligando de fosfina, tal como PPh_3 , dppf , PCy_3 , o $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ y una base, tal como, pero no limitándose a, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $\text{NaO-}t\text{-Bu}$, o $\text{KO-}t\text{-Bu}$. En el paso 2a, el Intermediario **4A** se puede preparar mediante la protección apropiada de un intermediario **3A**, en donde P^3 es un grupo protector, tal como, pero no limitándose a, *ter*butilo, metilo, bencilo, fluorenil-metilo, alilo o metoxi-bencilo; seguid por una desprotección apropiada del grupo P^2 .

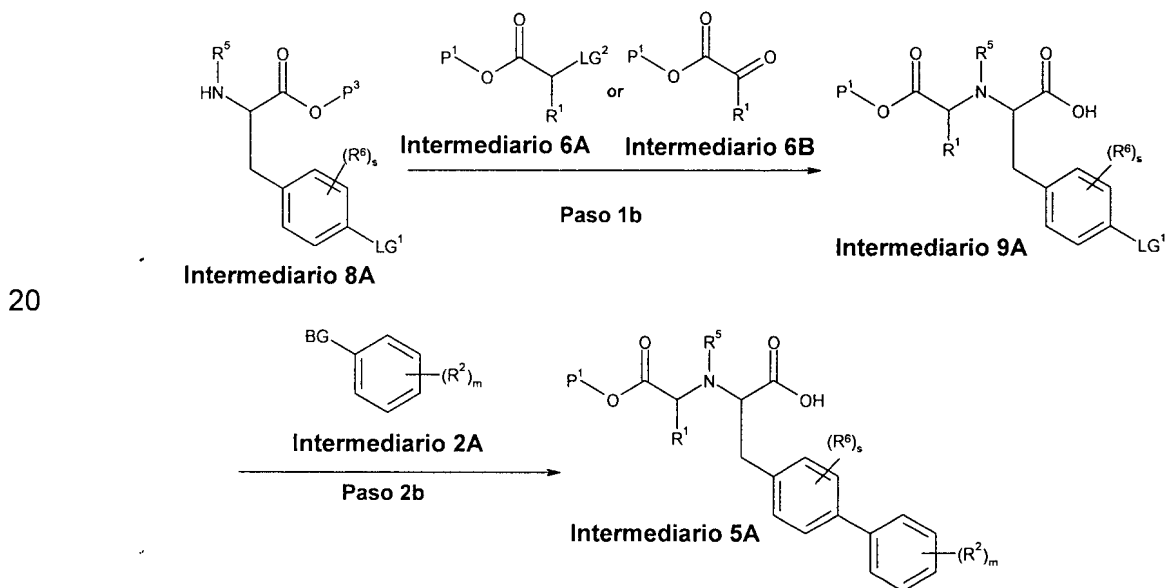
En el paso 3a, el Intermediario **5A** se puede preparar mediante la reacción de un intermediario **4A**, en donde R^2 , R^5 , R^6 , *s*, *m*, y P^3 son como se definen anteriormente, con un intermediario **6A** en donde R^1 y P^1 son como se definen anteriormente, y en donde LG^2 es un grupo saliente seleccionado a partir de, pero no limitándose a, trifluoro-metan-sulfoniloxilo, toluen-sulfoniloxilo, metan-sulfoniloxilo, yodo, bromo, y cloro, seguida por la desprotección del P^3 empleando un método apropiado. De una manera alternativa, los intermediarios **5A** se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario **4A** con un intermediario **6B** en donde R^1 y P^1 son como se definen anteriormente, seguida por la desprotección del P^3 empleando un método apropiado. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo la alquilación del Intermediario **4A** con el

Intermediario **6A** utilizando una base, tal como, pero no limitándose a, amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina o *N,N*-di-isopropil-etil-amina), piridina, o K_2CO_3 ; o condiciones de aminación reductiva del Intermediario **4A** con el Intermediario **6B**, bajo condiciones tales como hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o reducción utilizando un reactivo de reducción (por ejemplo, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$) en la presencia o en ausencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético (TFA), o $Ti(i-PrO)_4$.

En el paso 4a, el Intermediario **A** se puede preparar mediante el acoplamiento de un intermediario **5A** en donde P^1 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , s y m son como se describen anteriormente, con un intermediario **7A** en donde A^1 , R^3 , y R^4 se describen anteriormente. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo, pero no limitándose a, la conversión del Intermediario **5A** hasta una oxazolidina-2,5-diona, utilizando reactivos tales como trifosgeno, carbonil-di-imidazol, cloroformato de 4-nitro-fenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del Intermediario **5A** hasta un haluro de ácido correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del Intermediario **5A** hasta un anhídrido mixto correspondiente, utilizando reactivos tales como $ClC(O)O$ -isobutilo, cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoilo, o trímero cíclico de anhídrido de ácido propil-fosfónico (T3P), seguida por la reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto, con el Intermediario **7A** en la presencia o en

ausencia de una base, tal como amina terciaria (por ejemplo, trietil-
amina o *N,N*-di-isopropil-etil-amina) o K_2CO_3 . De una manera
alternativa, el Intermediario **5A** se puede acoplar con el Intermediario
7A utilizando reactivos de condensación de péptidos, incluyendo,
5 pero no limitándose a, diciclohexil-carbodi-imida (*DCC*), di-isopropil-
carbodi-imida (*DIC*), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-
carbodi-imida (*EDC HCl*), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-
tris-pirrolidino-fosfonio (*PyBOP*), o hexafluorofosfato de benzotriazol-
1-il-oxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (*BOP*), en la presencia o en
10 ausencia de un reactivo, tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-
azabenzotriazol, o dimetil-amino-piridina.

El Esquema 2 ilustra la síntesis del intermediario **5A**. El
Intermediario **5A** también se puede preparar de acuerdo con los
siguientes procedimientos descritos en el esquema 2, en donde BG,
15 LG^1 , LG^2 , P^1 , P^3 , R^1 , R^2 , y m son como se definen anteriormente.



25

Esquema 2

En el paso 1b, el Intermediario **9A** se puede preparar mediante la reacción de un intermediario **8A** en donde LG^1 , R^5 , R^6 , s y P^3 se describen anteriormente, con un intermediario **6A** en donde R^1 , P^1 , y LG^2 son como se describen anteriormente, seguida por una desprotección apropiada del grupo protector P^3 . De una manera alternativa, los intermediarios **9A** se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario **8A** con un intermediario **6B** en donde P^1 y R^1 son como se describen anteriormente, seguida por una desprotección apropiada del grupo protector P^3 . Se pueden aplicar los métodos de reacción conocidos, incluyendo la alquilación del Intermediario **8A** con el Intermediario **6A**, utilizando una base, tal como, pero no limitándose a, amina terciaria (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-di-isopropil-etil-amina), piridina, o K_2CO_3 , o condiciones de aminación reductiva del Intermediario **8A** con el Intermediario **6B**, bajo condiciones tales como hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o reducción utilizando un reactivo reductor (por ejemplo, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$) en la presencia o en ausencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético (TFA), o $Ti(i-PrO)_4$.

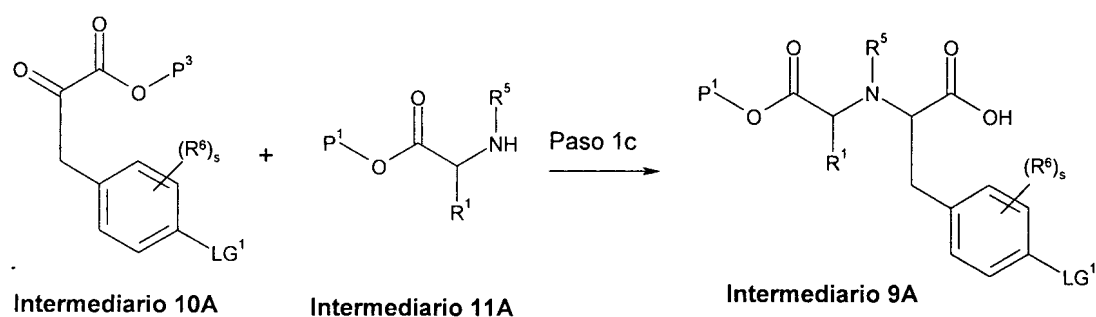
En el paso 2b, el Intermediario **5A** se puede preparar mediante el acoplamiento cruzado de un intermediario **9A** en donde LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , R^1 y s se describen anteriormente, con un intermediario **2A** en donde BG , m , y R^2 son como se describen anteriormente. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo el acoplamiento de Suzuki-Miyaura del Intermediario **9A** con el

Intermediario **2A** utilizando especies de paladio, tales como, pero no limitándose a, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando de fosfina, tal como PPh_3 , dppf , PCy_3 , o $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, y una base, tal como, pero no limitándose a, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $\text{NaO-}t\text{-Bu}$, o $\text{KO-}t\text{-Bu}$.

Los intermediarios **9A** también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento general descrito en el esquema 3, en donde LG^1 , P^1 , P^3 , R^5 , R^6 , R^1 y s son como se describen anteriormente.

10

15

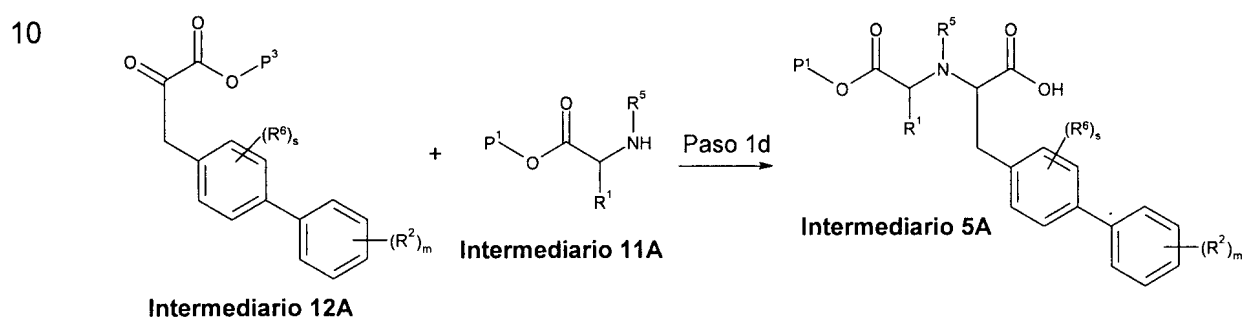


Esquema 3

En el paso 1c, el Intermediario **9A** se puede preparar mediante la aminación reductiva del Intermediario **10A** en donde LG^1 , R^6 , s y P^3 son como se describen anteriormente, con el Intermediario **11A** en donde P^1 , R^5 y R^1 son como se describen anteriormente. Se pueden aplicar los métodos conocidos de aminación reductiva, incluyendo condiciones tales como, pero no limitándose a, hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o reducción utilizando un reactivo, tal como, pero no limitándose a,

NaBH₄, NaBH(OAc)₃, o NaBH₃CN, en la presencia o en ausencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético (TFA), o Ti(*i*-PrO)₄. El Intermediario **10A** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento reportado. El ejemplo ilustrativo de esta química se ilustra en la Publicación Internacional Número WO 2006015885.

El intermediario **5A** también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el esquema 4, en donde m, P¹, P³, R¹, y R² son como se describen anteriormente.



Esquema 4

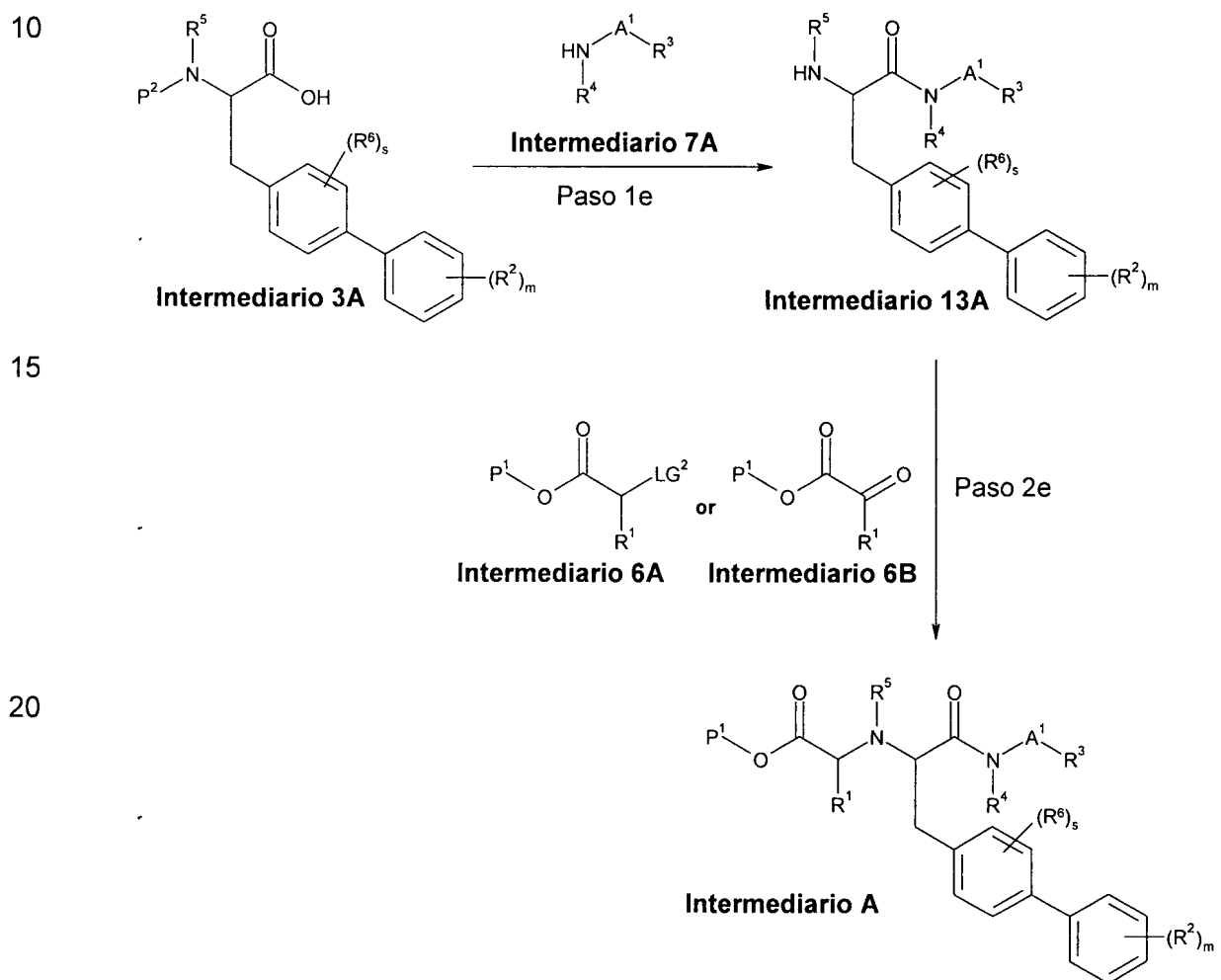
En el paso 1d, el Intermediario **5A** se puede preparar mediante la aminación reductiva del Intermediario **12A** en donde m, P³, R⁵, R⁶, s, m y R² son como se describen anteriormente, con el Intermediario **11A** en donde P¹, R⁵ y R¹ son como se describen anteriormente. Se pueden aplicar los métodos conocidos de aminación reductiva incluyendo condiciones tales como, pero no limitándose a, hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o reducción utilizando un reactivo, tal como, pero no limitándose a, NaBH₄, NaBH(OAc)₃, o NaBH₃CN en la presencia o en

20

25

ausencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético (TFA), o $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$. Los intermediarios **12A** se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento reportado. El ejemplo ilustrativo de esta química se ilustra en la Publicación Internacional Número WO 2006015885.

El intermediario **A** también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el esquema 5, en donde A^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s y m son como se describen anteriormente.



Esquema 5

En el paso 1e, el Intermediario **13A** se puede preparar mediante el acoplamiento de un intermediario **3A** con un intermediario **7A**. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo, pero no limitándose a, la conversión del Intermediario **3A** hasta una oxazolidina-2,5-diona correspondiente, utilizando reactivos tales como trifosgeno, carbonil-di-imidazol, cloroformato de 4-nitro-fenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del Intermediario **3A** hasta un haluro de ácido correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del Intermediario **3A** hasta un anhídrido mixto correspondiente, utilizando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoílo, seguida por la reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el Intermediario **7A**, en la presencia o en ausencia de una base, tal como amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina) o K₂CO₃ y una desprotección apropiada del grupo protector P². De una manera alternativa, el Intermediario **3A** se puede acoplar con el Intermediario **7A** utilizando reactivos de condensación de péptidos, incluyendo, pero no limitándose a, dicitclohexil-carbodi-imida (**DCC**), di-isopropil-carbodi-imida (**DIC**), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (**EDC HCl**), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (**PyBOP**), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (**BOP**), en la presencia o en ausencia

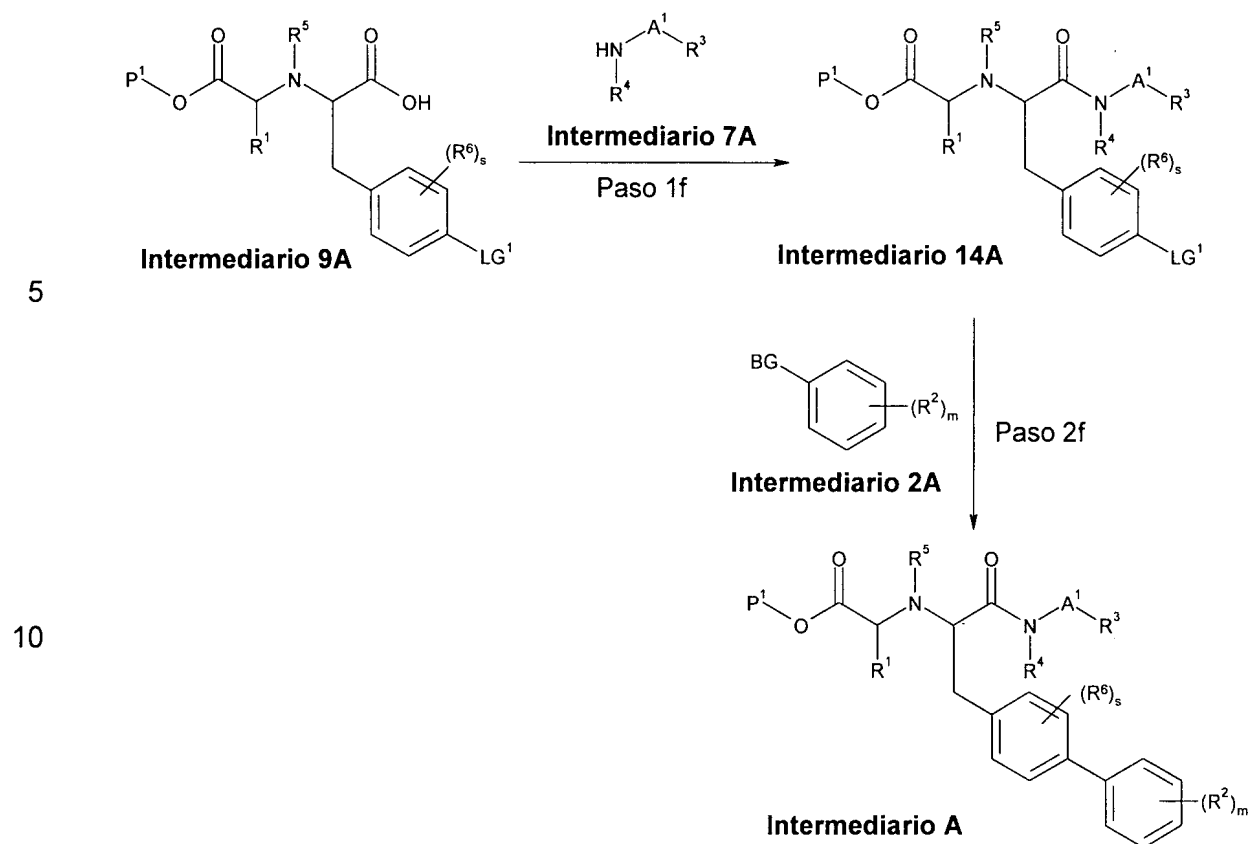
de un reactivo, tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetil-amino-piridina, seguido por una desprotección apropiada del grupo protector P^2 .

En el paso 2e, el Intermediario **A** se puede preparar mediante la reacción de un intermediario **13A** con un intermediario **6A**, en donde LG^2 es como se describe anteriormente. De una manera alternativa, los intermediarios **A** se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario **13A** con un intermediario **6B**. Se pueden aplicar los métodos de reacción conocidos, incluyendo la alquilación del Intermediario **13A** con el Intermediario **6A**, utilizando una base, tal como, pero no limitándose a, amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina o *N,N*-di-isopropil-etil-amina), piridina, o K_2CO_3 o la aminación reductiva del Intermediario **13A** con el Intermediario **6B**, bajo condiciones tales como, pero no limitándose a, hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o reducción utilizando un reactivo, tal como, pero no limitándose a, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$, en la presencia o en ausencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético (TFA), o $Ti(i-PrO)_4$.

20

Los intermediarios **A** también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el esquema 6, en donde A^1 , BG, LG^1 , P^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s y m son como se describen anteriormente.

25



Esquema 6

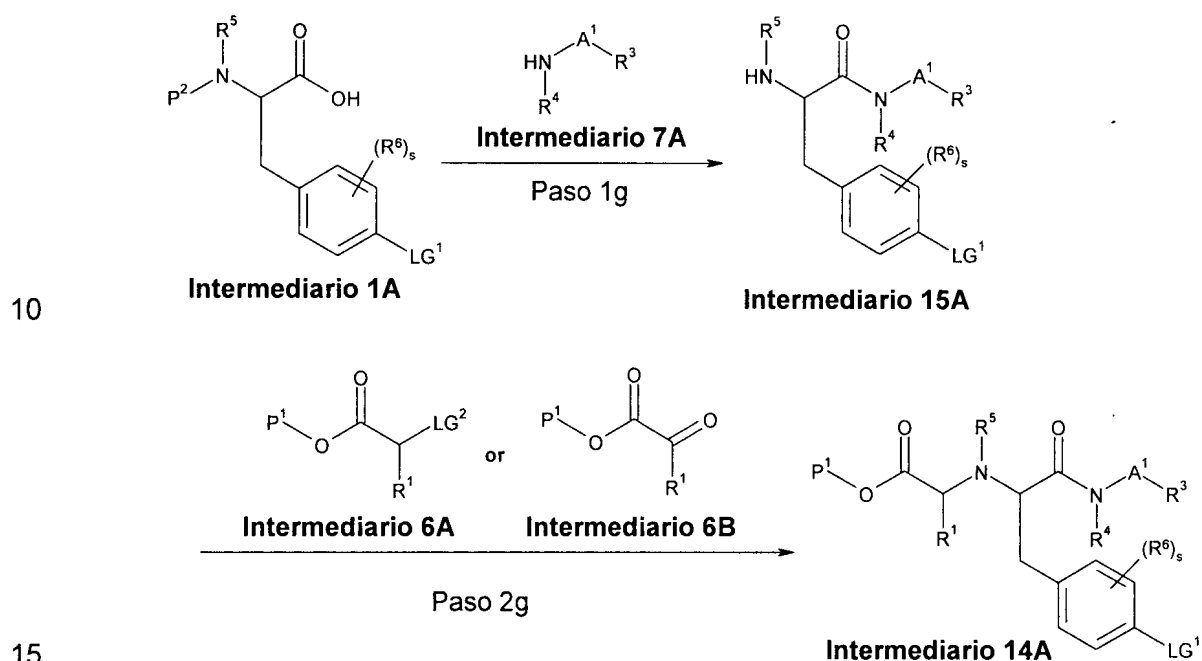
15 En el paso 1f, un intermediario 14A se puede preparar
 mediante el acoplamiento del Intermediario 9A, en donde LG¹, P¹, R⁵,
 R⁶, m, s y R¹ son como se describen anteriormente, con un
 intermediario 7A. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento
 conocidos, incluyendo, pero no limitándose a, la conversión del
 20 Intermediario 9A hasta una oxazolidina-2,5-diona correspondiente,
 utilizando reactivos tales como trifosgeno, carbonil-di-imidazol,
 clorformato de 4-nitro-fenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la
 conversión del Intermediario 9A hasta un haluro de ácido
 correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o
 25 cloruro de oxalilo, o la conversión del Intermediario 9A hasta un

anhídrido mixto correspondiente, utilizando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoílo, seguida por la reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el Intermediario **7A**, en la presencia o en
5 ausencia de una base, tal como amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina o *N,N*-di-isopropil-etil-amina) o K_2CO_3 . De una manera alternativa, el Intermediario **9A** se puede acoplar con el Intermediario **7A** utilizando reactivos de condensación de péptidos, incluyendo, pero no limitándose a, diciclohexil-carbodi-imida (**DCC**), di-isopropil-
10 carbodi-imida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDC HCl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BOP), en la presencia o en
15 ausencia de un reactivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, o dimetil-amino-piridina.

En el paso 2f, el Intermediario **A** se puede preparar mediante el acoplamiento cruzado de un intermediario **14A**, en donde A^1 , LG^1 , P^1 , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , m , s y R^4 son como se describen anteriormente, con un intermediario **2A**, en donde R^2 , m , y BG son como se describen
20 anteriormente. Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo el acoplamiento de Suzuki-Miyaura del Intermediario **14A** con el Intermediario **2A**, utilizando especies de paladio, tales como, pero no limitándose a, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, o $Pd(OAc)_2$ con un ligando de fosfina, tal como PPh_3 , dppf, PCy_3 , o $P(t-Bu)_3$ y una base, tal como, pero no limitándose a, Na_2CO_3 , K_3PO_4 ,
25

K_2CO_3 , KF, CsF, NaO-*t*-Bu, o KO-*t*-Bu.

Los intermediarios **14A** también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el esquema 7, en donde A^1 , LG^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s y m son como se describen anteriormente.



Esquema 7

En el paso 1g, un intermediario **15A** se puede preparar mediante el acoplamiento del Intermediario **1A**, en donde P^2 , R^5 , R^6 , s y LG^1 son como se describen anteriormente, con un intermediario **7A**, en donde A^1 , R^3 , y R^4 son como se describen anteriormente, seguido por una desprotección apropiada del grupo protector P^2 . Se pueden aplicar los métodos de acoplamiento conocidos, incluyendo, pero no limitándose a, la conversión del Intermediario **1A** hasta la oxazolidina-2,5-diona correspondiente, utilizando reactivos tales como trifosgeno, carbonil-di-imidazol, cloroformato de 4-nitro-fenilo,

20

25

o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del Intermediario **1A** hasta el haluro de ácido correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del Intermediario **1A** hasta el anhídrido mixto correspondiente, utilizando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-tricloro-benzoílo, seguida por la reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el Intermediario **7A**, en la presencia o en ausencia de una base, tal como amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina) o K₂CO₃. De una manera alternativa, el Intermediario **1A** se puede acoplar con el Intermediario **7A** utilizando reactivos de condensación de péptidos, incluyendo, pero no limitándose a, dicitclohexil-carbodi-imida (**DCC**), di-isopropil-carbodi-imida (**DIC**), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (**EDC HCl**), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (**PyBOP**), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (**BOP**), en la presencia o en ausencia de un reactivo, tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetil-amino-piridina.

En el paso 2g, el Intermediario **14A** se puede preparar mediante la reacción de un intermediario **15A**, en donde A¹, LG¹, R³, R⁵, R⁶, s y R⁴ son como se definen anteriormente, con un intermediario **6A**, en donde R¹, P¹, y LG² son como se definen anteriormente. De una manera alternativa, los intermediarios **14A** se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario **15A**, en

donde A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s y R^4 son como se definen anteriormente, con un intermediario **6B**, en donde R^1 y P^1 son como se describen anteriormente. Se pueden aplicar los métodos de reacción conocidos, incluyendo la alquilación del Intermediario **15A** con el Intermediario **6A**, utilizando una base, tal como, pero no limitándose a, amina terciaria (por ejemplo, trietil-amina o *N,N*-di-isopropil-etil-amina), piridina, o K_2CO_3 o la aminación reductiva del Intermediario **15A** con el Intermediario **6B**, bajo condiciones tales como, pero no limitándose a, hidrogenación en la presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o reducción utilizando un reactivo, tal como, pero no limitándose a, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$, en la presencia o en ausencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético (TFA), o $Ti(i-PrO)_4$.

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 los expertos en este campo.

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, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, 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 elixires. 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 pueden contener 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 adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico 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 pueden suministrar en la forma 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 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 a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 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 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia 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 terminal (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), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, 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 psíquica, 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 gástricos, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

Por consiguiente, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que esté 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 resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, 5 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 10 renal, incluyendo edema e insuficiencia cardíaca congestiva.

Por consiguiente, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I' I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una modalidad adicional, la terapia se selecciona a partir 15 de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11..

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que esté asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, el cual comprende la 20 administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o de 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, 25 hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial

pulmonar, hipertensión sistólica aislada, 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, 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa.

10 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
15 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 for protease
20 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
25 como sigue:

La endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada empleando los métodos convencionales, concentración final de 7 pM) se incubaba 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 μ M. 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 #	Human NEP IC ₅₀ (nM)
5	Ejemplo 3-1	0.09
	Ejemplo 3-2	0.3
	Ejemplo 3-4	11
10	Ejemplo 3-7	2.4
	Ejemplo 3-10	91
	Ejemplo 3-12	0.2
15	Ejemplo 3-13	0.2

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes, o después, de uno o más agentes terapéuticos adicionales. 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 que los otros agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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
5 combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros
10 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 la fórmula I', I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro(s)
15 agente(s) terapéutico(s). 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,
20 cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, 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
25 kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el

empaquete 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 la fórmula I', I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 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 administra con un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula I', I, III, III o IV, 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 la fórmula I', I, II, III o IV, 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 actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona un compuesto de la fórmula I', I, II, III, o IV, 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 la fórmula I', I, II, III o IV, 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 la fórmula I', I, II, III o IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I', I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 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 la fórmula I', I, II, III o IV, o con 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, y un inhibidor de fosfodiesterasa 5 (PDE5).

El término "en combinación con" un segundo agente o
5 tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' o I a IV, 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
10 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
15 trastorno o enfermedad que responda a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tal como, por ejemplo, hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva,
20 hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión
25 vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal

(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), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, 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, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, 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
5 de aldosterona (ASI), e inhibidores de CETP.

El término "inhibidores de HMG-Co-A-reductasa" (también denominados como inhibidores de β -hidroxi- β -metil-glutaril-co-enzima-A-reductasa) incluye los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípido, incluyendo el colesterol en
10 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.

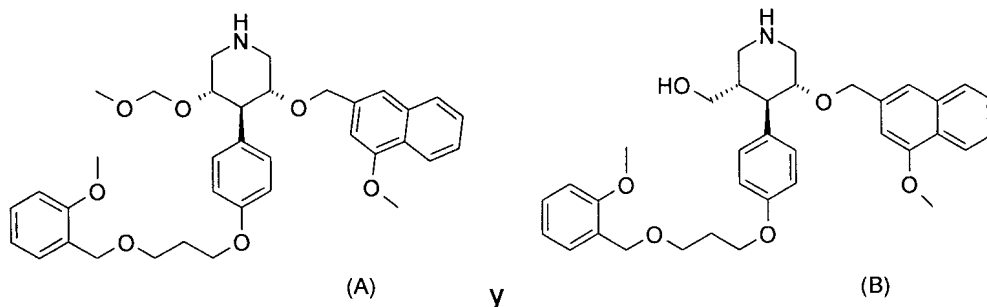
15 El término "inhibidor de ACE" (también denominado como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) incluye las moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I hasta la angiotensina II. Estos compuestos se pueden utilizar para la regulación de la presión arterial, y para el tratamiento
20 de insuficiencia cardíaca 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 de los mismos.

25 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: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-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: (2S,4S,5S,7S)-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: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-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):

20



25

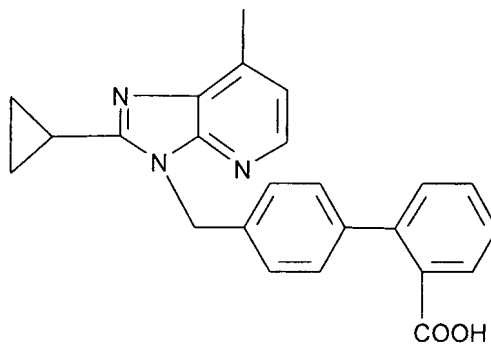
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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.

5 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 AT₁ de los receptores de angiotensina II, pero no dan como resultado la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del
10 receptor AT₁, estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de antagonistas del receptor AT₁ comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se
15 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:

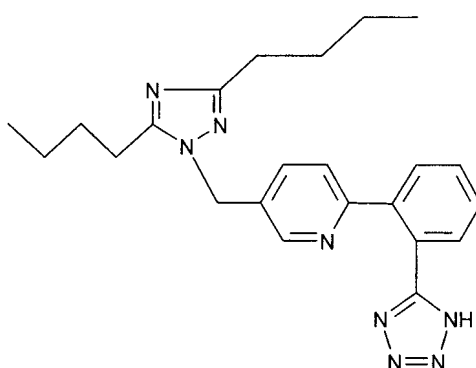
20



25

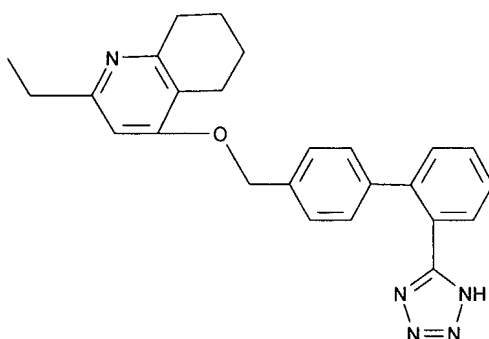
el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula:

5



10 y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula:

15



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas de los receptores AT₁ preferidos son los
20 agentes que se han comercializado, , 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-
25 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 dihidropiridinas (no DHPs) seleccionado a partir del grupo que consiste en flunarizina, prenilarina, 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.

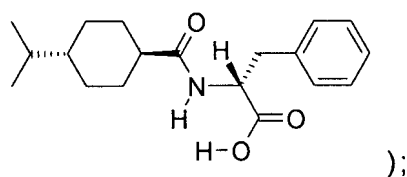
10 El término "diurético" incluye los derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidona).

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).

15 El término "agente anti-diabético" incluye los potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de las células- β 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
20
25 aceptables de los mismos. Otros ejemplos 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:

5



repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)-
 10 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 (2S)-2-bencil-3-(*cis*-hexahidro-2-isoindolinil-carbonil)-propionato de calcio (por ejemplo, metiglinida (véase la
 15 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
 20 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,
 25 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 insulínica 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)NH₂ los cuales se dan a conocer en particular en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 5,120,712, US 5,118,666, 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 Arg³⁶ es desplazada con Gly en la posición 37 de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂ y las variantes y los análogos de la misma, incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil-

LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-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-

5 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
 10 senda de señalización de insulina, como los inhibidores de fosfatasa 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
 15 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 carboxicinas de piruvato de fosfoenol (PEPCK); inhibidores de cinasa de deshidrogenasa de piruvato (PDHK); inhibidores del vaciado gástrico; insulina;
 20 inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor retinoide X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de las proteínas de desacoplamiento (UCPs); agonistas de PPAR γ no de tipo glitazona; agonistas dobles de PPAR α /PPAR γ ; compuestos anti-diabéticos que
 25 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.

5 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).

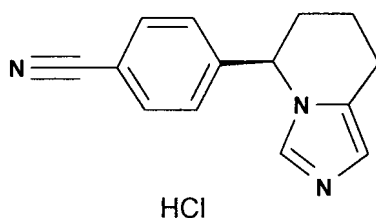
Se entiende que un inhibidor de la sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente
10 activo que tiene la propiedad para inhibir la producción de aldosterona. La sintasa de aldosterona (CYP11B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza el último paso de la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, es decir, la conversión de la 11-desoxicorticosterona hasta aldosterona. Se sabe
15 que la inhibición de la producción de aldosterona con los denominados inhibidores de sintasa de aldosterona es una variante de éxito para el tratamiento de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, o insuficiencia renal. Esta actividad de inhibición de la sintasa de aldosterona es fácilmente
20 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
25 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
5 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
10 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
15 4889861) de la fórmula:



20

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
25 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-5*H*-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-5*H*-pirrolo-[1,2-*c*]-imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5*H*-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-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; metil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-trifluoro-
metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxi-etil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-metoxi-
5 fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-
dihidro-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-il)-2-metil-benzonitrilo; 4-(6,7-
dihidro-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo; 4-(6,7-
dihidro-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-il)-2-metoxi-benzonitrilo; 3-
fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol-
[1,2-c]-imidazol-5-il)-
10 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-5H-imidazo-[1,5-a]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo; 4'-
fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo-[1,5-a]-azepin-5-il)-
bifenil-3-carbonitrilo, o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los
15 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/
20 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
25 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-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-naftalen-1-carbonitrilo; 8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-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 colesterol-éster (CETP), de diferentes colesterol-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-tri-fluoro-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.

Un inhibidor de PDE5 preferido es Sildenafil.

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, 5 diuréticos, agentes anti-diabéticos, tales como inhibidores de DPPIV, e inhibidores de sintasa de aldosterona.

En una modalidad, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, el cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la 10 definición de la fórmula I', I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir de inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de 15 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 20 de aldosterona (ASI), e inhibidores de CETP.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la 25 definición de la fórmula I', I, II, III o IV, o de una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I', I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (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), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menières, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas, glaucoma, 5 trastornos menstruales, parto prematuro, 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 10 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 15 quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I', I, II, III o IV, para utilizarse 20 como un medicamento.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I', I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto, asociada con 25 la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I', I, II, III o IV, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto, caracterizada por una actividad

5 de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona en particular a partir de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva,

10 hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión

15 vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (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,

20 infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia,

25 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, 5 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, 10 complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina

En una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I', I, II, III o IV, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto, 15 caracterizada por una actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia 20 cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad 25 renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y

enfermedad renal terminal (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), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, 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 aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina

Ejemplificación de la Invención

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, típicamente de entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante
5 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
10 catalizadores utilizados para la síntesis de 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-Weyl, 4^a Edición 1952, Methods of Organic
15 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.

20 **Ejemplificación de la Invención:**

Abreviaturas:

25

br: amplia	bs: singulete amplio
Ac: acetilo	Atm: atmósfera

5

10

15

20

25

Aq: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Boc: terbutoxi-carbonilo
d: doblete	dd: doblete de dobletes
DCM: dicloro-metano	DME: 1,4-dimetoxi-etano
DMF: <i>N,N</i> -dimetil-formamida	DMSO: sulfóxido de dimetilo
DAD: detector de arreglo de diodos	DTT: ditioeritritol
EDTA: ácido etilen-diamina-tetra-acético	ESI: ionización por electroaspersión
Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo	
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: cromatografía de líquidos a alta presión HPLC-RT: cromatografía de líquidos a alta presión - tiempo de retención	LC y LCMS: cromatografía de líquidos y cromatografía de líquidos con espectrometría de masas

	H: Hora(s)	IR: infrarrojo
	MeOH: metanol	MS: espectrometría de masas
5	m: multiplete	min: minutos
	Me: metilo	m/z: proporción de la masa a la carga
	M y mM: Molar y milimol(es)	mg: miligramos
10	n.d.: no determinado	RMN: resonancia magnética nuclear
	PMBCl: cloruro de para-metoxi-bencilo	Pr e iPr: propilo e isopropilo
15	ppm: partes por millón	Pd/C: paladio sobre carbón
	Ph: fenilo	q: cuarteto
	RP: fase inversa	RT: temperatura ambiente
20	s: singulete	t: triplete
	TFA: ácido trifluoro-acético	THF: tetrahidrofurano
25	TLC: cromatografía de capa delgada	tBu: terbutilo

103

μ L, mL, y L: microlitros, mililitros y litros	Tris·HCl: clorhidrato de amino-tris-(hidroxi-metil)-metano
wt: peso	UV: ultravioleta

5

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, típicamente de entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 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 la síntesis de 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-Weyl, 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 en los Ejemplos 3-1 y 3-2 a 3-15 tienen valores IC_{50} en el intervalo de aproximadamente 0.001 nM a aproximadamente 10,000 nM para la NEP.

Las condiciones para medir los tiempos de retención son como siguen:

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: A) formato de amonio 0.5 mM en H₂O; B) MeOH al 50 por ciento en CH₃CN.

Gradiente: gradiente lineal desde el 5 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

Detección: DAD-UV a 210-400 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: A) ácido fórmico al 0.1 por ciento en H₂O; B) MeOH al 50 por ciento en CH₃CN.

Gradiente: gradiente lineal desde el 5 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

Detección: DAD-UV a 210-400 nanómetros.

HPLC - condición C:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 micras x 33 milímetros x 3.0 milímetros a 40°C.

5 Velocidad de flujo: 2 mililitros / minuto.

Fase móvil: A) formato de amonio 0.5 mM en H₂O; B) MeOH al 50 por ciento en CH₃CN.

Gradiente: gradiente lineal desde el 40 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

10 Detección: DAD-UV a 210-400 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.

15 Fase móvil: A) ácido fórmico al 0.1 por ciento en H₂O; B) MeOH al 50 por ciento en CH₃CN.

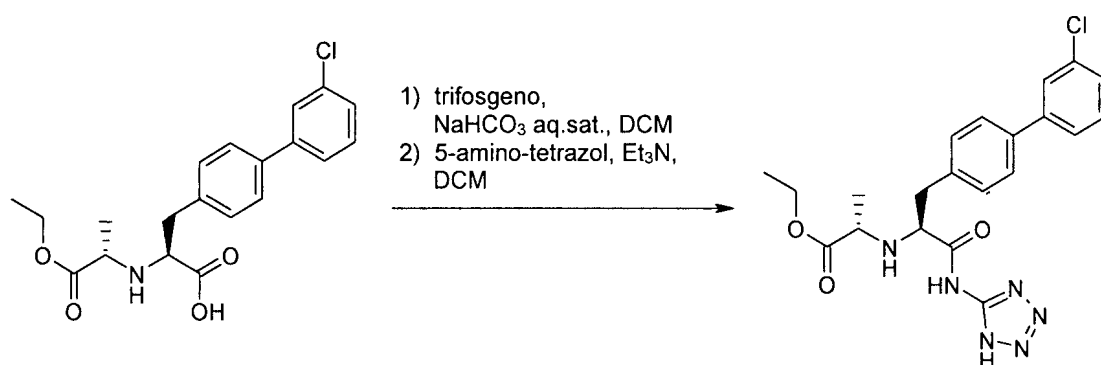
Gradiente: gradiente lineal desde el 40 por ciento de B hasta el 95 por ciento de B en 2 minutos.

Detección: DAD-UV a 210-400 nanómetros.

20 La esteoquímica relativa se determinó empleando RMN bidimensional. Bajo las condiciones de reacción, no se espera la racemización del estereocentro que lleva el grupo bis-fenil-metilo. Por consiguiente, la esteoquímica absoluta se determinó basándose en la esteoquímica relativa y la esteoquímica del
25 centro que lleva el grupo bis-fenil-metilo.

Ejemplo 1-1: Síntesis de etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico

5



10

A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico (4.0 gramos, 10.84 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros), y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mililitros), se le agregó trifosgeno (1.90 gramos, 6.39 milimoles). Después de agitar vigorosamente durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se concentró parcialmente bajo presión reducida. El exceso de trifosgeno se apagó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dicloro-metano (50 mililitros). A la mezcla se le agregaron trietil-amina (1.93 mililitros, 13.8 milimoles), y 5-amino-1H-tetrazol (1.18 gramos, 13.84 milimoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente.

Después de agitarse durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), para dar una mezcla del producto del isómero *trans* deseado y el isómero *cis*. El material obtenido se re-cristalizó a partir de CH₃CN tres veces, para dar el etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoyl)-etil-amino]-propiónico (3.92 gramos). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1.11 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.89 (dd, 1H, *J* = 8.1, 13.7 Hz), 3.02 (dd, 1H, *J* = 5.8, 14.0 Hz), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, *J* = 1.8, 1.8 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 443; HRMS: calculado para C₂₂H₂₃ClN₆O₃ (M)⁺ 442.1, encontrado 442.1; EA: Calculado para C₂₁H₂₃ClN₆O₃: C, 56.95; H, 5.23; N, 18.97. Encontrado: C, 56.88; H, 5.07; N, 19.1.

Tiempo de retención en HPLC quiral = 9.26 minutos. [condición: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4.6 x 100 milímetros); velocidad de flujo = 1 mililitro/minuto; eluyente: EtOH al 20 por ciento (con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) en heptano].

Los siguientes compuestos se prepararon empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 1-1 con los intermediarios apropiados:

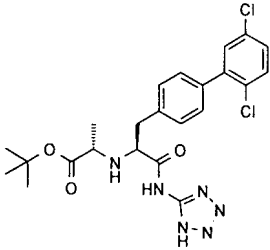
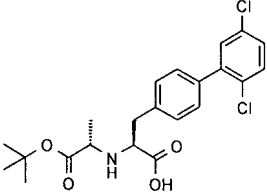
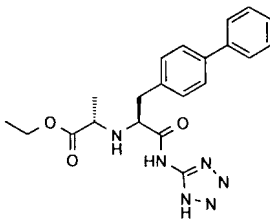
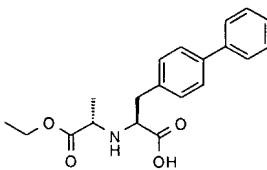
5

10

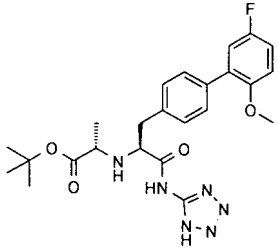
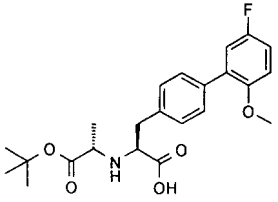
15

20

25

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-2	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico y  5-amino-1H-tetrazol	1.38 minutos (C)	505
Ejemplo 1-3	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-il-	 ácido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-	1.55 minutos (A)	409

MM

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
5	carbamoil)-etil-amino]-propiónico	propiónico y  5-amino-1H-tetrazol		
10				
15				
Ejemplo 1-4	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico y  5-amino-1H-tetrazol	1.27 minutos (C)	485
20				
25				

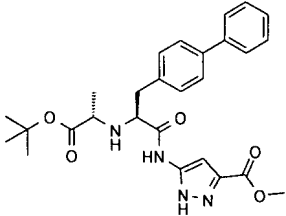
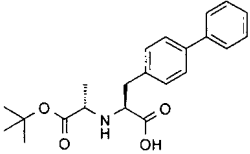
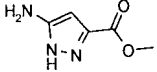
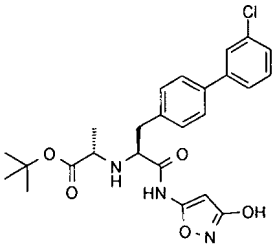
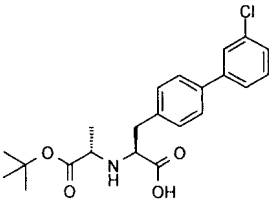
5

10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-5	 metil-éster del ácido 5-[(S)-3-biphenil-4-il-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-propionil-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico	 ácido (S)-3-biphenil-4-il-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico y  metil-éster del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico	1.49 minutos (C)	493
Ejemplo 1-6	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-biphenil-4-	 ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-	1.48 minutos (C)	486

112

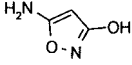
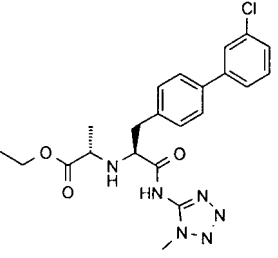
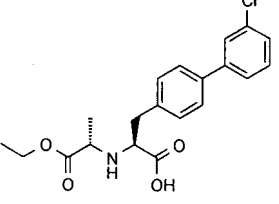
5

10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	amino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico y  5-amino-isoxazol-3-ol		
Ejemplo 1-7	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico y  1-metil-1H-tetrazol-5-il-amina	1.12 minutos (C)	457

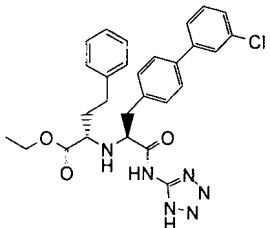
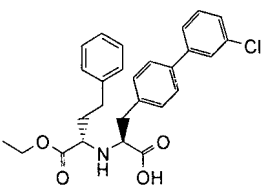
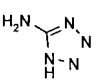
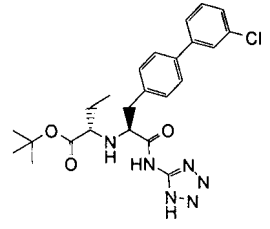
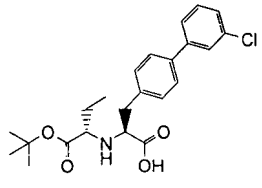
5

10

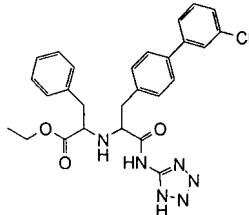
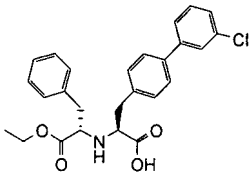
15

20

25

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-8	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-4-fenil-butírico	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etil-amino]-4-fenil-butírico y  5-amino-1H-tetrazol	1.47 minutos (C)	533.4
Ejemplo 1-9	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etil-amino]-	1.27 minutos (C)	485

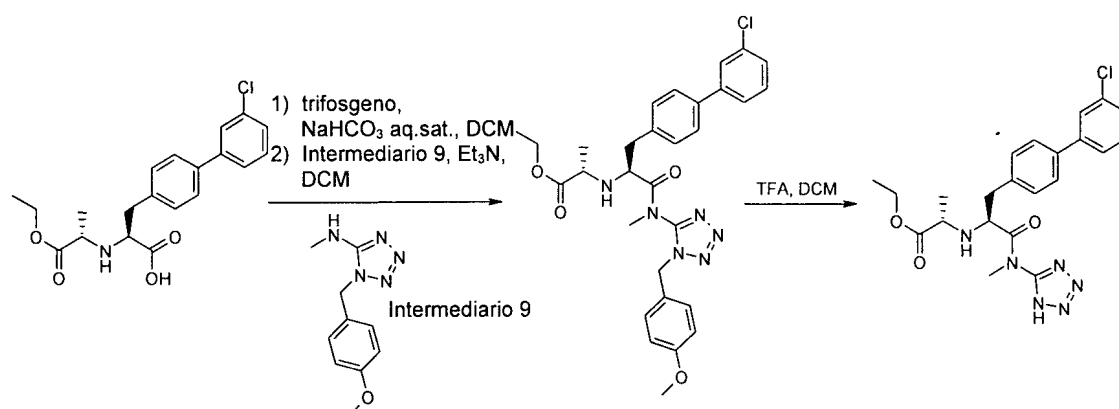
113

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	5-il-carbamoil)-etil-amino]-butírico	butírico y  5-amino-1H-tetrazol		
Ejemplo 1-10	 etil-éster del ácido 2-[2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	 ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxycarbonil-2-fenil-etil-amino)-propiónico y  5-amino-1H-tetrazol	1.31 minutos (C)	519

Ejemplo 1-11. Etil-éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etil-amino)-propiónico

5

10



A una suspensión del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico (225 miligramos, 0.599 milimoles) en dicloro-metano (4 mililitros), y NaHCO₃ acuoso saturado (1 mililitro), se le agregó trifosgeno (178 miligramos, 0.599 milimoles). Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se concentró parcialmente bajo presión reducida. El exceso de trifosgeno se apagó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dicloro-metano (5 mililitros). A la mezcla se le agregaron trietil-amina (0.167 mililitros, 1.197 milimoles), y [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (197

17A

miligramos, 0.898 milimoles), y se agitó a 45°C durante la noche. Se agregaron trietil-amina (0.167 mililitros, 1.197 milimoles), y [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (197 miligramos, 0.898 milimoles) adicionales, y se agitaron a 45°C durante 30 horas. La
5 mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), para dar el etil-éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil}-etil-amino)-propiónico (261 mili-
10 gramos). MS: m/z (MH^+) 577; Tiempo de retención en HPLC de 1.36 minutos (HPLC - condición C).

En seguida, el etil-éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil}-etil-amino)-propiónico (260 miligramos, 0.451 milimoles) se disolvió en
15 ácido trifluoro-acético (5 mililitros), y dicloro-metano (5 mililitros), y se agitó a 50°C durante 12 horas y a 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para dar el etil-éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etil-amino)-propiónico (120 miligramos). MS:
20 m/z (MH^+) 457; Tiempo de retención en HPLC de 0.95 minutos (HPLC - condición C).

Los siguientes compuestos se prepararon empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 1-1, con los intermediarios apropiados:

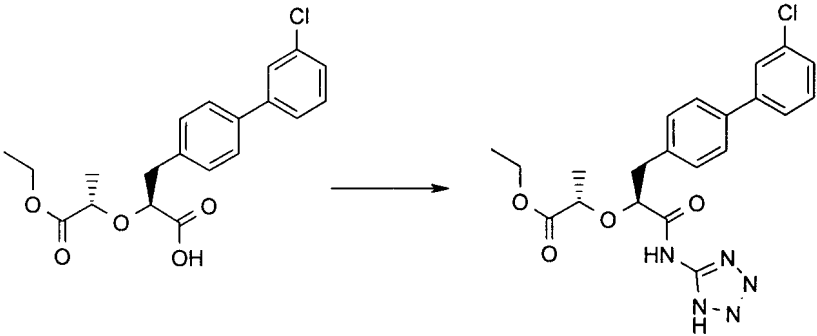
5

10

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-metoxi-propiónico	carbonil-2-metoxi-etil-amino)-propiónico y  5-amino-1H-tetrazol		

Ejemplo 1-14: Etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etoxi]-propiónico

15



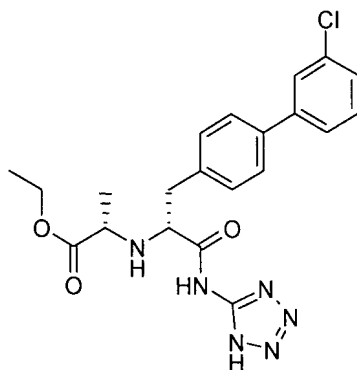
20

A una solución del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etoxi)-propiónico (62 miligramos, 0.165 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) a temperatura ambiente, se le agregaron 5-amino-tetrazol (38.0 miligramos, 0.447 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.086 mililitros, 0.494 milimoles), seguida por 1,3-di-isopropil-carbodi-imida (0.060 mililitros, 0.387 milimoles). La

25

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó con salmuera, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Tiempo de retención en HPLC = 0.99 minutos (condición C); MS (m+1) = 444.

Ejemplo 2-1: Etil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico

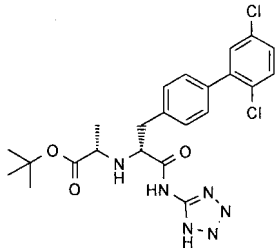
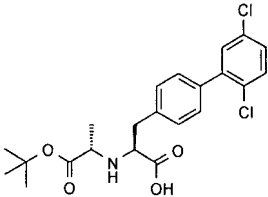
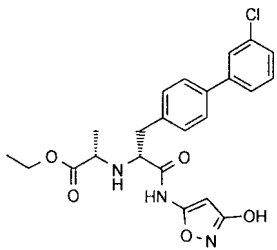
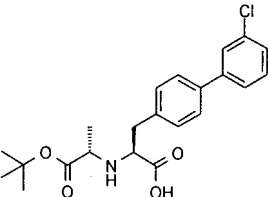


El isómero *cis* obtenido a partir del procedimiento descrito en el Ejemplo 1-1 se aisló mediante HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en H₂O / CH₃CN), para proporcionar el etil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.07 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.88 (dd, 1H, *J* = 8.1, 13.6 Hz), 3.04 (dd, 1H, *J* = 6.1, 13.6 Hz), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.87-4.03 (m, 2H), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H); MS: *m/z* (MH⁺) 443.

Los siguientes compuestos se prepararon empleando un

116

procedimiento similar al de los Ejemplos 1-1 y 2-1 con los intermediarios apropiados:

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-2	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico y  5-amino-1H-tetrazol	1.38 minutos (C)	505
Ejemplo 2-3	 etil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-nitro-5-hidroxi-4-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-etil-amino]-propiónico	 ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-	1.46 minutos (C)	486

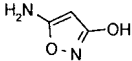
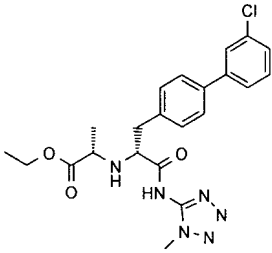
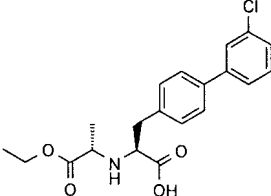
5

10

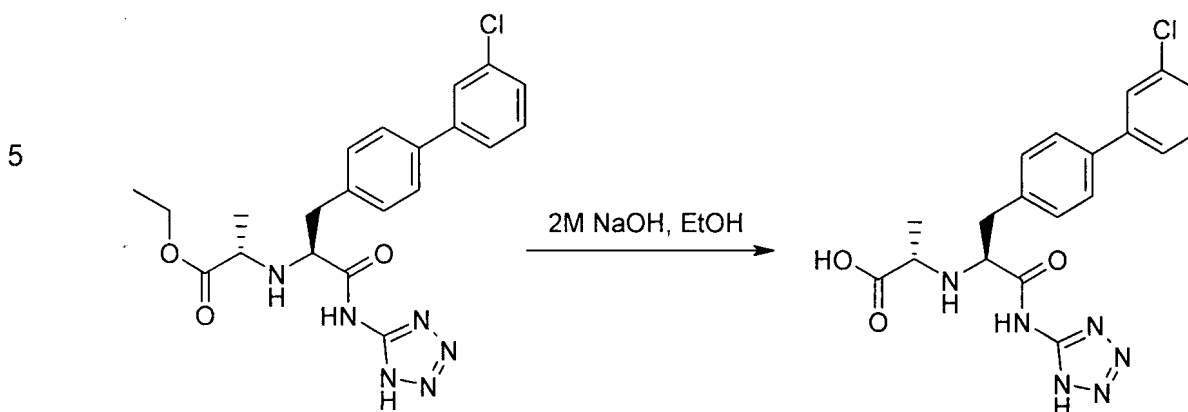
15

20

25

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	cloro-bifenil-4-il)- 1-(3-hidroxi- isoxazol-5-il- carbamoil)-etil- amino]-propiónico	amino)-3-(3'- cloro-bifenil-4-il)- propiónico y  5-amino-isoxazol- 3-ol		
Ejemplo 2-4	 etil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'- cloro-bifenil-4-il)- 1-(1-metil-1H- tetrazol-5-il- carbamoil)-etil- amino]-propiónico	 ácido (S)-3-(3'- cloro-bifenil-4-il)- 2-((S)-1-etoxi- carbonil-etil- amino)-propiónico y  1-metil-1H- tetrazol-5-il-amina	1.16 minutos (C)	457

Ejemplo 3-1: Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico



10 El etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico (100 miligramos, 0.226 milimoles) se trató con NaOH 2M acuoso (2 mililitros), y EtOH (0.5 mililitros). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M para ajustar el

15 pH a 1. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El material obtenido se cristalizó a partir de EtOH, para dar el ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico (94 miligramos).

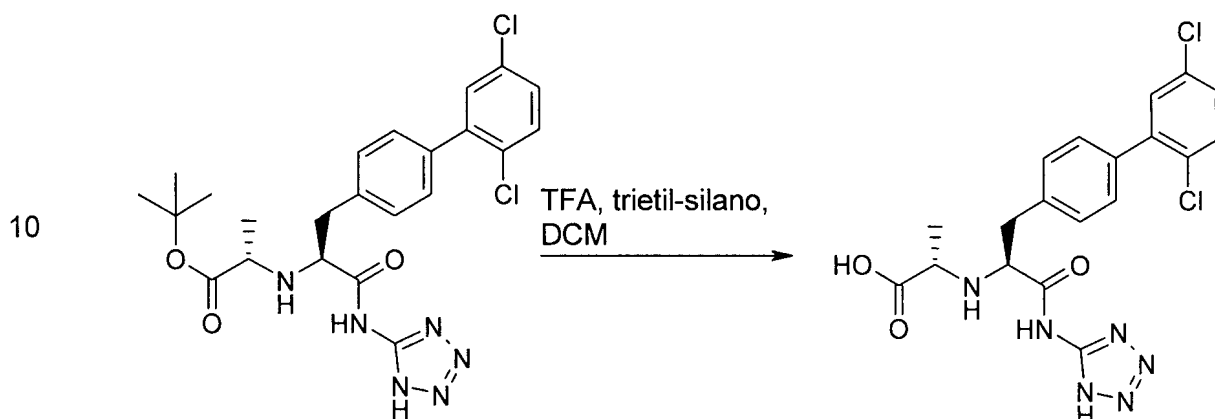
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.15 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.94 (dd, 1H, *J* = 7.3, 13.7 Hz), 3.03 (dd, 1H, *J* = 6.3, 13.6 Hz), 3.26 (dd, 1H, *J* = 7.1, 13.9 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, *J* = 1.8, 1.8 Hz), 15.9 (bs, 1H); MS: *m/z* (MH⁺) 415; HRMS: calculado para C₁₉H₁₉ClN₆O₃ (M)⁺ 414.1, encontrado

20

25 414.1

Tiempo de retención en HPLC quiral = 13.17 minutos.
[condición: Daicel CHIRALPAK IA 4.6 x 100 milímetros); velocidad de flujo = 1 mililitro/minuto; eluyente: EtOH al 20 por ciento (con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) en heptano].

5 **Ejemplo 3-2: Ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico**



15 A una solución del *ter*butil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico (103 miligramos, 0.204 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros) se le agregaron ácido trifluoro-acético (1 mililitro), y trietil-silano (0.098 mililitros, 0.611 milimoles). Después de agitarse durante 8 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión

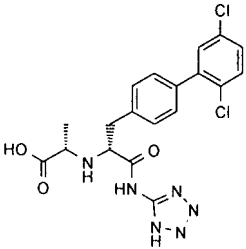
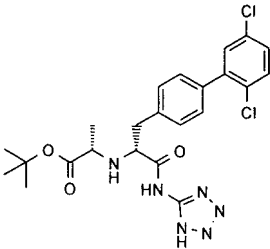
20 reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, eluyente: ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en H₂O / CH₃CN), para dar el ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1.49 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz),
25 3.29 (dd, 1H, *J* = 7.6, 13.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.2 Hz), 4.13

113

(dd, 1H, *J* = 7.1, 14.0 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, *J* = 4.3 Hz), 7.48 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.6 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1H); Tiempo de retención en HPLC de 1.25 minutos (condición A); MS: *m/z* (MH⁺) 449.

Los siguientes compuestos se prepararon empleando un procedimiento similar al de los Ejemplos 3-1 ó 3-2, con el material de partida y las condiciones apropiadas:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-3	 ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	TFA, trietil-silano, DCM, RT	1.30 minutos (A)	449

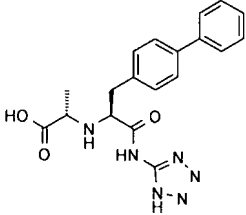
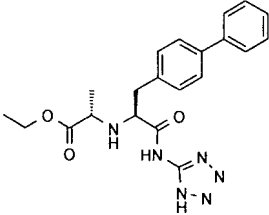
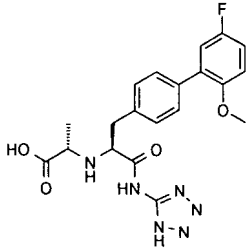
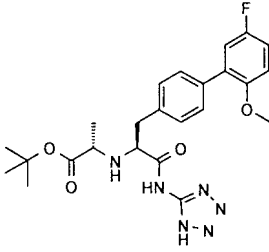
5

10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-4	 ácido (S)-2-[(S)-2-biphenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-biphenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	LiOH 1M, NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	1.28 minutos (B)	381
Ejemplo 3-5	 ácido (S)-2-[(S)-2-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	TFA, tri-etil-silano, DCM, RT	1.19 minutos (A)	429

11a

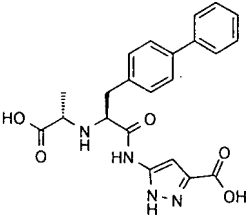
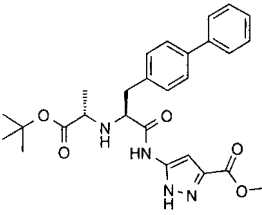
5

10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico			
Ejemplo 3-6	 ácido 5-[(S)-3-biphenil-4-il-2-((S)-1-carboxi-etil-amino)-propionil-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico	 metil-éster del ácido 5-[(S)-3-biphenil-4-il-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-propionil-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico	NaOH acuoso 2M, EtOH RT. Seguido por TFA, DCM, RT	1.26 minutos (B)	423

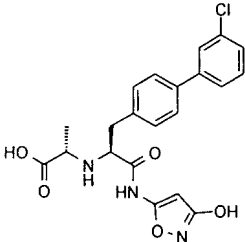
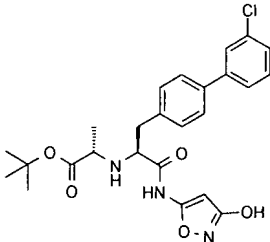
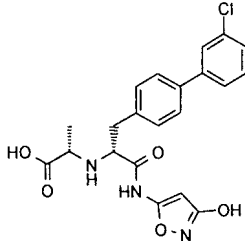
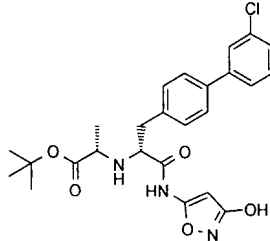
5

10

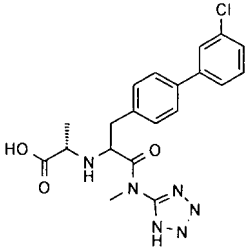
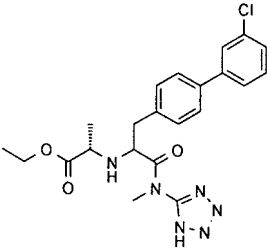
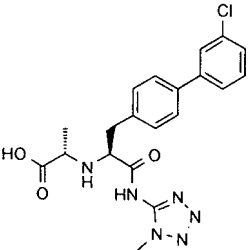
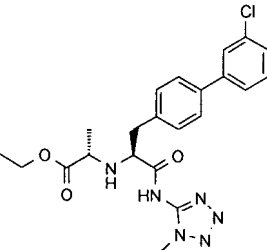
15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-7	 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	TFA, trietil-silano, DCM, RT	1.30 minutos (A)	430
Ejemplo 3-8	 ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	TFA, trietil-silano, DCM, RT	1.40 minutos (A)	430

120

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
5	isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	hidroxi-isoxazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico			
Ejemplo 3-9	 ácido (S)-2-{2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etil-amino}-propiónico	 etil-éster del ácido (S)-2-{2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etil-amino}-propiónico	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	1.16 minutos (A)	429
Ejemplo 3-10	 ácido (S)-2-{2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etil-amino}-propiónico	 etil-éster del ácido (S)-2-{2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etil-amino}-propiónico	NaOH acuoso 2M, EtOH,	1.38 minutos (A)	429

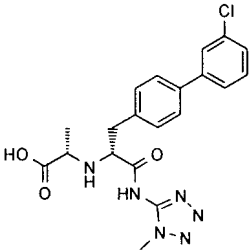
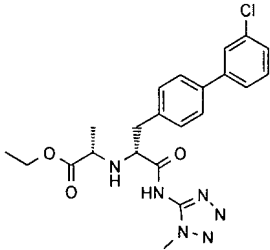
5

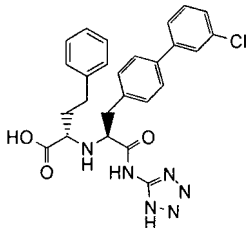
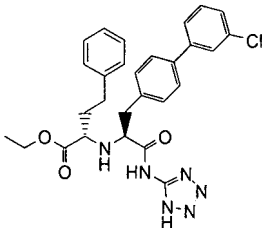
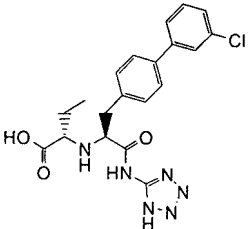
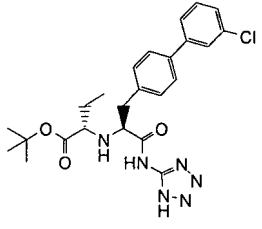
10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	RT		
Ejemplo 3-11	 ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-	 etil-éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	1.43 minutos (A)	429

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	etil-amino]- propiónico	carbamoil)-etil- amino]- propiónico			
Ejemplo 3-12	 ácido (S)-2- [(S)-2-(3'- cloro-bifenil-4- il)-1-(1H- tetrazol-5-il- carbamoil)-etil- amino]-4-fenil- butírico	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)- 2-(3'-cloro- bifenil-4-il)-1- (1H-tetrazol-5-il- carbamoil)-etil- amino]-4-fenil- butírico	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	0.82 minutos (C)	505
Ejemplo 3-13	 ácido (S)-2-	 terbutil-éster del	TFA, DCM, RT	0.42 minutos (C)	429

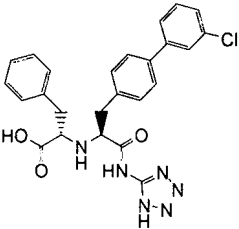
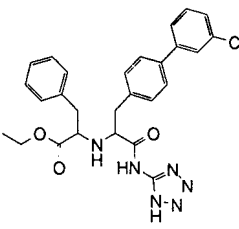
5

10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-butírico	ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-butírico			
Ejemplo 3-14	 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	 etil-éster del ácido 2-[2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	1.25 minutos (A)	491

122

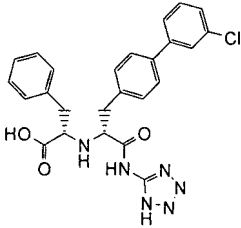
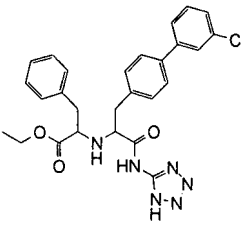
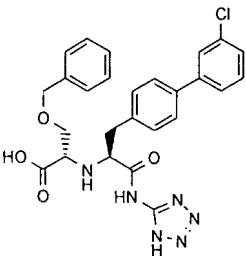
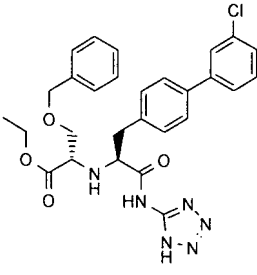
5

10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-15	 ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	 etil-éster del ácido 2-[2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	1.28 minutos (A)	491
Ejemplo 3-16	 ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	 etil-éster del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-fenil-propiónico	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	1.35 minutos (A)	521

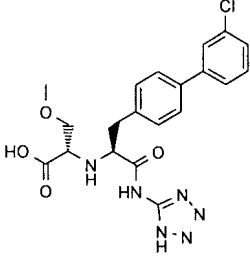
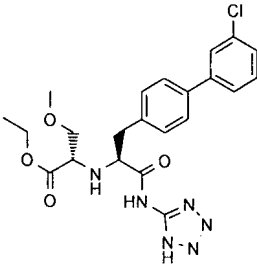
5

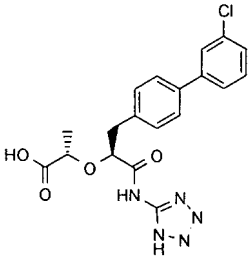
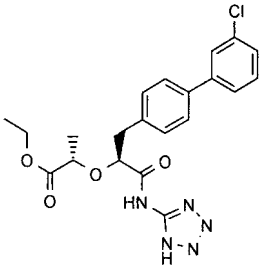
10

15

20

25

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico	(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico			
Ejemplo 3-17	 ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-metoxi-propiónico	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-metoxi-propiónico	NaOH acuoso 2M, EtOH, RT	0.93 minutos (A)	445

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
5					
10					
15	 ácido (S)-2- [(S)-2-(3'- cloro-bifenil-4- il)-1-(1H- tetrazol-5-il- carbamoil)- etoxi]- propiónico	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)- 2-(3'-cloro- bifenil-4-il)-1- (1H-tetrazol-5-il- carbamoil)- etoxi]-propiónico	NaOH acuoso 2M, MeOH, RT	1.09 minutos (A)	416
20					
25					

Ejemplo 3-3: ^1H RMN (400MHz, DMSO-*d*6+TFA-*d*) δ 1.48 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 8.8, 13.1$ Hz), 3.47 (dd, 1H, $J = 6.1, 13.4$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 7.1, 14.1$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.37-7.42 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.6$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 14.89 (bs, 1H).

Ejemplo 3-4: ^1H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1.37 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 3.20 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.73-3.87 (bs, 1H), 4.25-4.38 (bs, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (dd, 2H, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.60-7.66 (m, 4H).

Ejemplo 3-5: ^1H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.20 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75-4.00 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo 3-6: ^1H RMN (400MHz, DMSO-*d*6+TFA-*d*) δ 1.48 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 7.6, 13.6$ Hz), 3.32 (dd, 1H, $J = 6.6, 13.9$ Hz), 3.96 (dd, 1H, $J = 7.3, 14.4$ Hz), 4.50 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 6.97 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.45 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.61-7.67 (m, 4H).

Ejemplo 3-7: ^1H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1.37 (bd, 3H, $J = 4.8$ Hz), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.67-3.90 (m, 1H), 4.10-4.37 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H).

Ejemplo 3-8: ^1H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1.19-1.39 (m, 3H), 3.05-3.218 (m, 2H), 3.30-4.25 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.61-7.73 (m, 4H).

Ejemplo 3-9: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.48-1.57 (m, 3H), 3.05-3.47 (m, 2H), 3.728/3.31 (s $\times$ 2, total 3H), 4.02-4.21 (m, 1H), 5.61-5.82 (m, 1H), 7.06-7.27 (m, 1H), 7.34-7.76 (m, 7H).

5 Ejemplo 3-10: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08-4.45 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.62-7.75 (m, 4H).

10 Ejemplo 3-11: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.42 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.02-4.36 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.61-7.74 (m, 4H).

Ejemplo 3-12: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 - 1.90 (m, 2 H), 2.59 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 2.96 (dd, $J=13.6, 7.3$ Hz, 1 H), 3.07 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1 H), 3.11 - 3.17 (m, 1 H), 3.78 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 5 H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 3 H), 7.68 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H), 15.89 (br. s., 1 H).

20 Ejemplo 3-13: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 3.08 - 3.27 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.41 (ddd, $J=7.8, 2.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.61 (dt, $J=8.0, 1.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.68 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 12.27 (br. s., 1 H), 16.09 (br. s., 1 H).

25 Ejemplo 3-14: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.83 - 2.91 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.88 (br. s., 1

H), 7.14 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 3 H), 7.68 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 11.92 (br. s., 1 H), 15.91 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-15: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.81 -
 5 3.03 (m, 4 H), 3.51 (t, $J=6.4$ Hz, 1 H), 3.79 (t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.14 -
 7.29 (m, 7 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.55 (d,
 $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.59 (dt, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1 H), 7.66 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H),
 11.78 (br. s., 1 H), 15.86 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-16: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.97 (dd,
 10 1H, $J = 7.1, 13.6$ Hz), 3.07 (dd, 1H, $J = 6.3, 13.6$ Hz), 3.47 (dd, 1H, J
 $= 5.1, 5.1$ Hz), 3.58 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz),
 4.41 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 7.22-7.36 (m,
 7H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $j = 7.8$ Hz), 7.58-7.64 (m, 3H),
 7.68 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz).

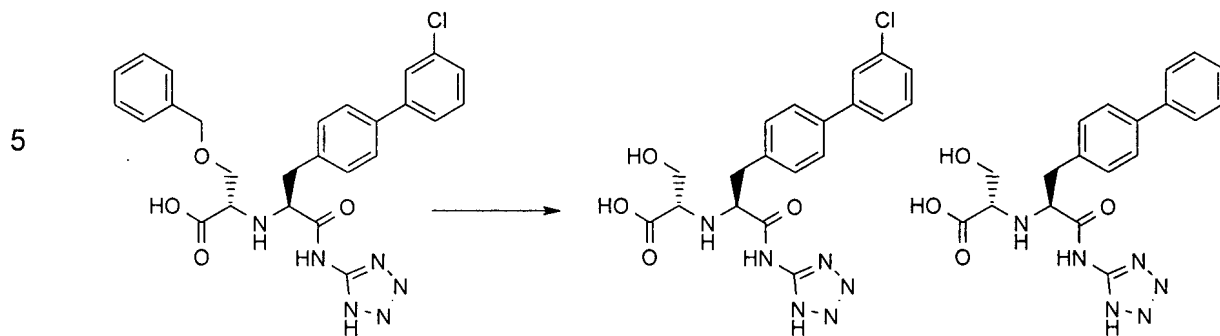
Ejemplo 3-17: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.97-3.13
 15 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.76-4.01 (m, 1H), 7.34 (d,
 $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.59-
 7.65 (m, 3H), 7.69 (bt, $J = 1.77$ Hz, 1H).

Ejemplo 3-18: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (d,
 20 $J=6.6$ Hz, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 4.03 (q, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.58 (t,
 $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t,
 $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 12.13 (br.
 s., 1 H), 12.69 (br. s., 1 H), 15.96 (br. s., 1 H)

Ejemplo 3-19: **Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-
 25 tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-hidroxi-propiónico**

125

Ejemplo 3-20: Ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-hidroxi-propiónico



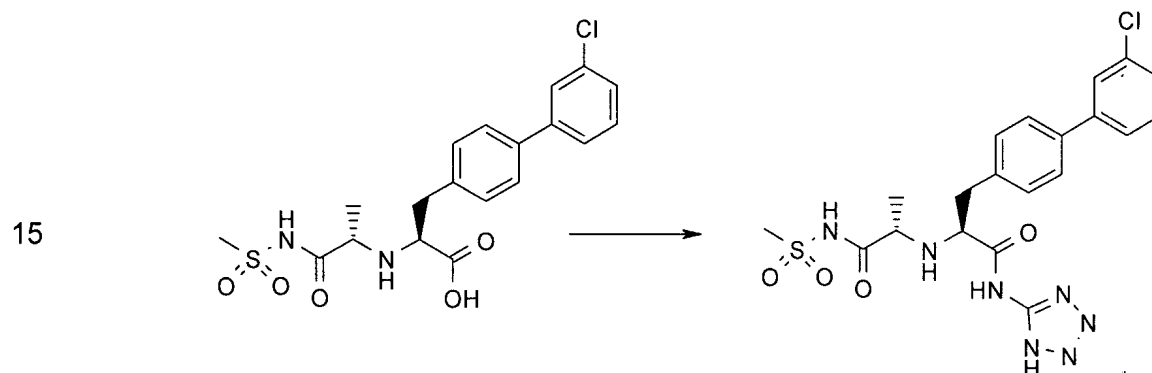
A una solución del etil-éster del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-propiónico (47 miligramos, 0.090 milimoles) en EtOAc (1 mililitro), y EtOH (1 mililitro), se le agregó Pd-C al 5 por ciento (9.6 miligramos, 0.0045 milimoles). Se cargó gas de H₂ con un globo, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Sunfire C-18, eluyente: ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en H₂O / CH₃CN), para dar el ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-hidroxi-propiónico y el ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-hidroxi-propiónico.

Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoil)-etil-amino]-3-hidroxi-propiónico; RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.99-3.14 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.58-

7.70 (m, 4H)); Tiempo de retención en HPLC de 1.17 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 431.

Ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-il-carbamoyl)-etil-amino]-3-hidroxi-propiónico; RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.18 (dd, 1H, J = 7.6, 13.4 Hz), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.66-3.87 (m, 3H), 4.17-4.37 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.44 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.56-7.67 (m, 4H)); Tiempo de retención en HPLC de 1.00 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 397.

Ejemplo 4-1: (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metan-sulfonil-amino-1-metil-2-oxo-etil-amino)-N-(1H-tetrazol-5-il)-propionamida

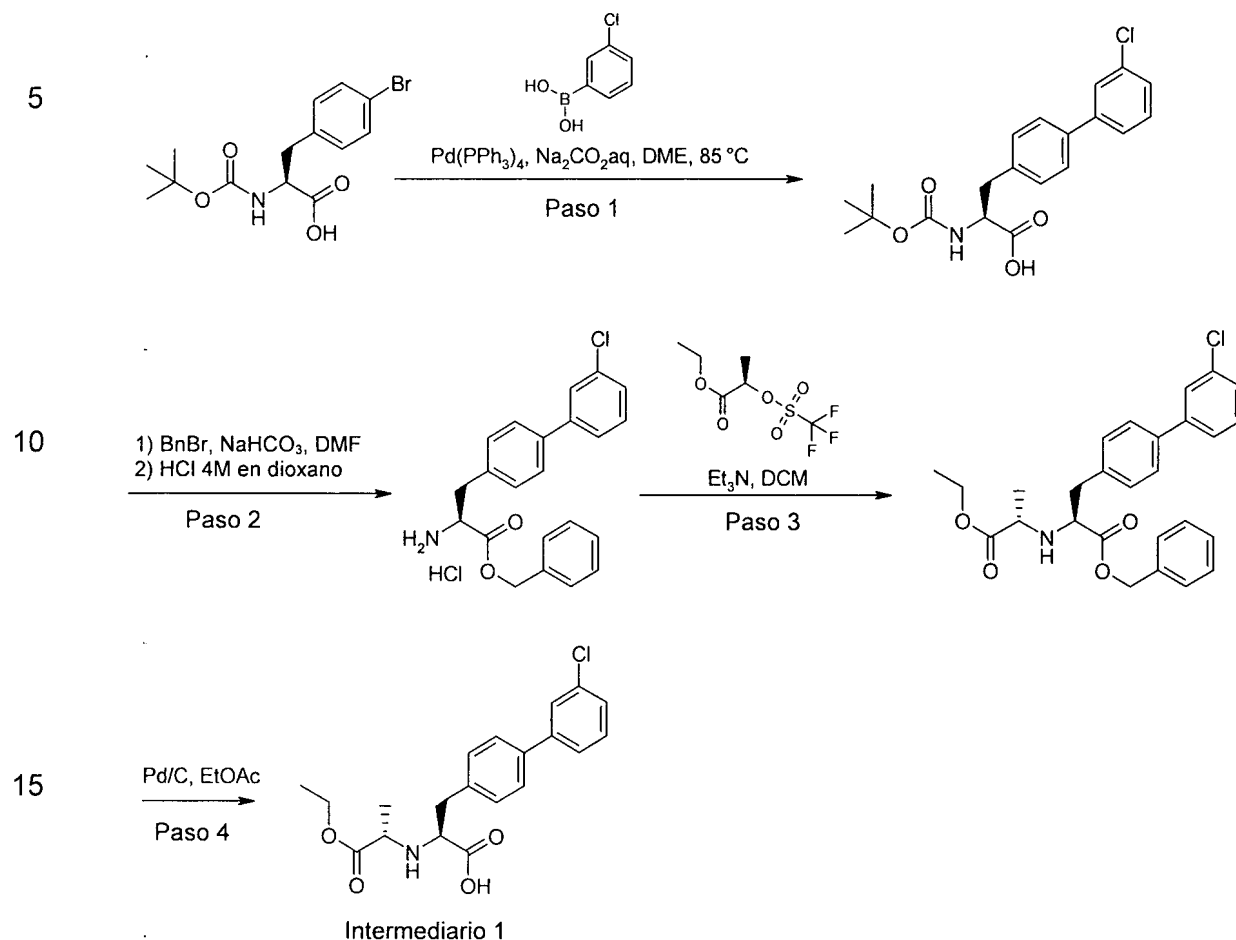


El Ejemplo 4-1 se preparó empleando un procedimiento similar al del Ejemplo 1-1. RMN (400MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1.21 (d, J = 6.32 Hz, 3H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.83 Hz), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.68-7.22 (m, 1H)); Tiempo de retención en HPLC de 1.21 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 492.

Los materiales de partida o los intermediarios se prepararon de

la siguiente manera:

Intermediario 1: Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico



Paso 1: A una solución de Boc-L-4-bromo-fenilalanina (15.0 gramos, 43.6 milimoles), ácido 3-cloro-fenil-borónico (8.52 gramos, 54.5 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (1.51 gramos, 1.31 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (180 mililitros), se le agregó una solución acuosa 2M de NaCO₃ (33 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 85°C. Después de agitarse durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl 1M y salmuera. La capa orgánica

se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), para dar el ácido (S)-2-terbutoxi-carbonil-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (13.6 gramos). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H); MS: m/z (MH^+) 376.

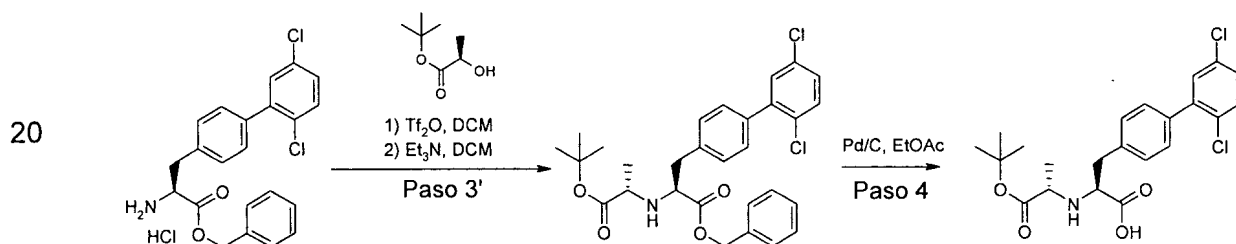
Paso 2: A una solución del ácido (S)-2-terbutoxi-carbonil-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (12.9 gramos, 34.3 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (130 mililitros) se le agregaron bromuro de bencilo (8.16 mililitros, 68.6 milimoles), y NaHCO_3 (5.77 gramos, 68.6 milimoles). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trató con HCl 4M en dioxano (30 mililitros), y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se enjuagó con $i\text{Pr}_2\text{O}$, para dar el bencil-éster del ácido (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (11.2 gramos). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.14 (dd, 1H, $J = 7.7, 12.0$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 5.9, 12.0$ Hz), 4.38 (dd, 1H, $J = 5.9, 7.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, $J = 1.8, 1.8$ Hz), 8.64 (bs, 2H); MS: m/z (MH^+) 366.

Paso 3: A una solución del bencil-éster del ácido (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (10.0 gramos, 24.9 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agregó trietil-amina (10.4 mililitros, 74.6 milimoles) a 0°C. Después de agitarse
5 durante 10 minutos, se agregó (R)-2-(trifluoro-metil-sulfonilo)-propionato de etilo (9.3 mililitros, 49.5 milimoles) a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se agregaron trietil-amina (10.4 mililitros, 74.6 milimoles), y (R)-2-(trifluoro-metil-sulfonilo)-propionato de etilo (9.3 mililitros, 49.5 milimoles) adicionales a
10 temperatura ambiente, y se agitaron durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó con H₂O, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano), para dar el bencil-éster del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico (10.6 gramos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.89 (bs, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, J = 6.8, 14.8 Hz), 3.69 (dd, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.06-4.17 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H, J = 1.5, 1.5 Hz); MS: m/z (MH⁺) 466.
20

Paso 4: Una suspensión del bencil-éster del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico (10.0 gramos, 21.5 milimoles), y Pd al 5 por ciento sobre carbón (0.914
25 gramos) en EtOAc (200 mililitros), se trató con H₂ (globo), y se agitó

a 10-15°C durante 1.5 horas, y a temperatura ambiente durante 0.5 horas. El precipitado resultante se disolvió en metanol, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se re-cristalizó a partir de EtOAc, para dar el ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico (5.6 gramos). El licor madre se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la cantidad adicional de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico (1.4 gramos). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.13 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.1 Hz), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.3, 13.6 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, *J* = 6.5, 6.5 Hz), 4.03 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, *J* = 2.0, 2.0 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 376.

Intermediario 2: Ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico



Se emplearon los mismos procedimientos descritos en el Paso 1 (se utilizó el ácido 2,5-dicloro-fenil-borónico en lugar del ácido 3-cloro-fenil-borónico), y en el Paso 2, para la preparación del

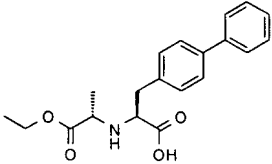
25

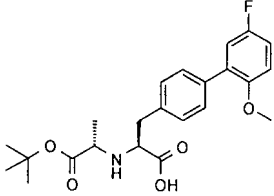
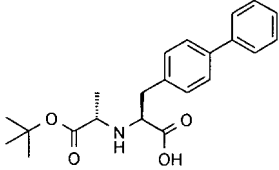
Intermediario 1, con el fin de preparar el bencil-éster del ácido (S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico, clorhidrato.

Paso 3': El (R)-2-(trifluoro-metil-sulfonilo)-propionato de terbutilo se preparó a partir del terbutil-éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico (602 miligramos, 4.12 milimoles), anhídrido triflico (0.696 mililitros, 4.12 milimoles), y 2,6-lutidina (0.480 mililitros, 4.12 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros). A una suspensión del bencil-éster del ácido (S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico, clorhidrato (600 miligramos, 1.38 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.574 mililitros, 4.12 milimoles) a 0°C. Después de agitarse durante 10 minutos, se agregó la mitad de la cantidad del (R)-2-(trifluoro-metil-sulfonilo)-propionato de terbutilo recién preparado, a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se agregaron trietil-amina (0.574 mililitros, 4.12 milimoles), y el resto del (R)-2-(trifluoro-metil-sulfonilo)-propionato de terbutilo a temperatura ambiente, y se agitaron durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó con H₂O, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano), para dar el bencil-éster del ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (580 miligramos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.41 (s, 9H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, J = 7.1, 13.9 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.42 (m, 12H); MS: m/z (MH⁺) 528.

Paso 4': Una suspensión del bencil-éster del ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (580 miligramos, 1.10 milimoles), y Pd al 5 por ciento sobre carbón (0.146 gramos) en EtOAc (10 mililitros) se trató con H₂ (globo), y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El precipitado resultante se disolvió en metanol, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se re-cristalizó a partir de EtOAc, para dar el ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (438 miligramos). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.12 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.35 (s, 9H), 2.84 (dd, 2H, *J* = 7.3, 13.6 Hz), 2.95 (dd, 2H, *J* = 6.1, 13.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, *J* = 6.8, 13.6 Hz), 3.48 (dd, 1H, *J* = 6.1, 7.3 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 438.

Los siguientes intermediarios se prepararon empleando un procedimiento similar al del Intermediario 1 o al del Intermediario 2, con el reactivo apropiado:

Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Interme- diario 3	 ácido (S)-3- biphenil-4-il-2-((S)-	se utilizó el ácido fenil- borónico en lugar del ácido 3-cloro-fenil-	0.71 minutos (C)	342

Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	1-etoxi-carbonil-etil-amino)-propiónico	borónico en el Paso 1		
	 ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	se utilizó el ácido 2-metoxi-5-fluoro-fenil-borónico se utilizó en lugar del ácido 3-cloro-fenil-borónico en el Paso 1	1.07 minutos (C)	418
	 ácido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-	se utilizó el ácido fenil-borónico se utilizó en lugar del ácido 3-cloro-fenil-borónico en el	1.05 minutos (C)	370

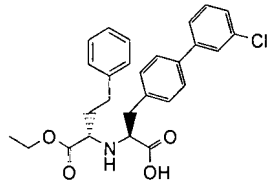
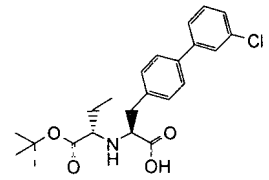
5

10

15

20

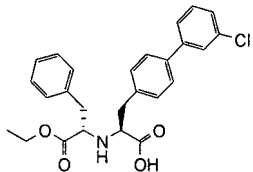
25

Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	amino)- propiónico	Paso 1		
Interme- diario 6	 etil-éster del ácido (S)-2-[(S)- 1-carboxi-2-(3'- cloro-bifenil-4-il)- etil-amino]-4- fenil-butírico	se utilizó el etil-éster del ácido (R)-2- hidroxi-4-fenil- butírico en lugar del terbutil-éster del ácido (R)-2- hidroxi- propiónico en el Paso 3'	1.39 minutos (C)	466
Interme- diario 7	 terbutil-éster del ácido (S)-2-[(S)- 1-carboxi-2-(3'- cloro-bifenil-4-il)- etil-amino]-	se utilizó el terbutil-éster del ácido (R)-2- hidroxi-butírico en lugar del terbutil-éster del ácido (R)-2- hidroxi-	1.15 minutos (C)	418

5

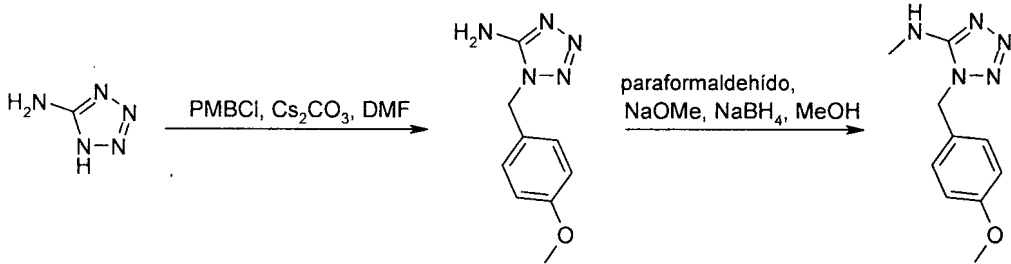
10

15

Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
	butírico	propiónico en el Paso 3'		
Interme- diario 8	 ácido (S)-3-(3'- cloro-bifenil-4-il)- 2-((S)-1-etoxi- carbonil-2-fenil- etil-amino)- propiónico	se utilizó el etil-éster del ácido (R)-2- hidroxi-3-fenil- propiónico en lugar del terbutil-éster del ácido (R)-2- hidroxi- propiónico en el Paso 3'	1.27 minutos (C)	452

Intermediario 9: [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina

20



25

A una suspensión de 5-amino-1H-tetrazol (1.50 gramos, 17.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (30 mililitros) se le agregaron

Cs₂CO₃ (8.62 gramos, 26.4 milimoles), y PMBCI (2.90 gramos, 18.5 milimoles). Después de agitarse a 60°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se
5 concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con dicloro- metano, y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, para dar la 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il-amina (0.625 gramos). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.73 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz).

10 En seguida, a una suspensión de la 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il-amina (600 miligramos, 2.92 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agregaron paraformaldehído (132 miligramos, 4.39 milimoles), y metóxido de sodio (632 miligramos, al 25 por ciento en peso en MeOH). La mezcla se puso a reflujo durante 30 minutos
15 hasta que la suspensión se convirtió en una solución transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se le agregó en porciones borohidruro de sodio (332 miligramos, 8.77 milimoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo nuevamente durante 15 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción
20 se apagó con H₂O. La mezcla se diluyó con EtOAc, se concentró parcialmente, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), para dar la
25 [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (0.63 gramos).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3.00 (d, 3H, J = 5.3 Hz), 3.61 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz); MS: m/z (MH⁺) 220.

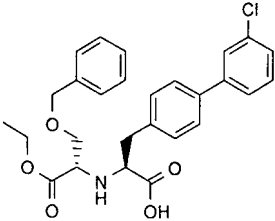
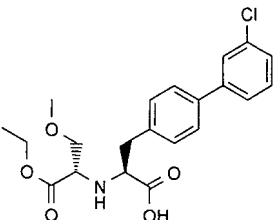
Los siguientes intermediarios se prepararon empleando un procedimiento similar al del Intermediario 1 o al del Intermediario 2, con el reactivo apropiado:

10

15

20

25

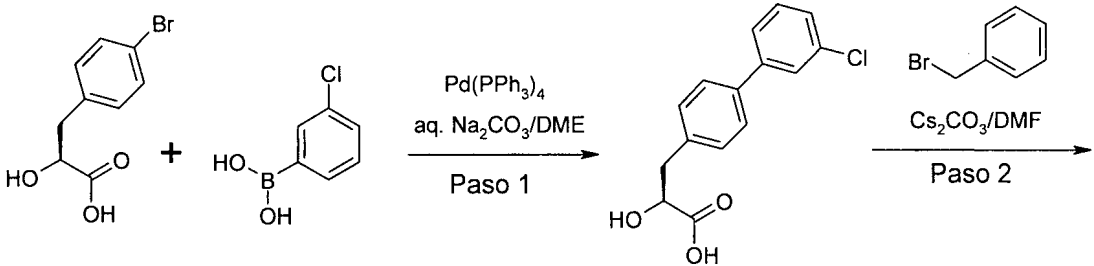
Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 9	 ácido (S)-2-((S)-2-benzyloxi-1-etoxi-carbonil-etil-amino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico	se utilizó el etil-éster del ácido (R)-3-benzyloxi-2-hidroxi-propiónico en lugar del etil-éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en el Paso 3	1.41 minutos (C)	482
Intermediario 10	 ácido (S)-3-(3'-	se utilizó el etil-éster del ácido (R)-2-hidroxi-3-metoxi-propiónico en lugar del etil-	0.56 minutos (C)	496

5

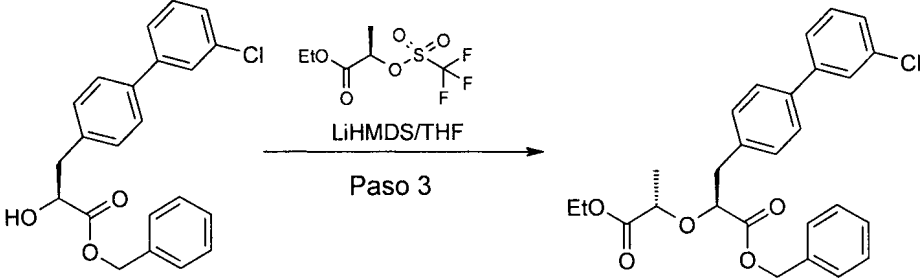
	cloro-bifenil-4-il)- 2-((S)-1-etoxi- carbonil-2- metoxi-etil- amino)- propiónico	éster del ácido (R)-2-hidroxi- propiónico en el Paso 3		
--	---	---	--	--

Intermediario 11: Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etoxi)-propiónico

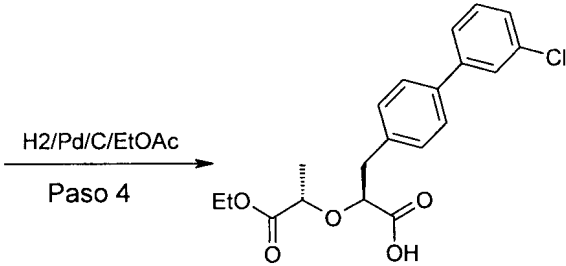
10



15



20



25

Paso 1: A una mezcla de 4-bromo-L-fenilalanina (2.5

gramos, 10.24 milimoles), y el solvente de ácido acético (20 mililitros), y agua (75 mililitros) en un baño de hielo, se le agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (2.120 gramos, 30.7 milimoles) en agua (20.00 mililitros). La mezcla se calentó lentamente hasta la

5 temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la suspensión se le agregó por goteo lentamente metil-amina en tetrahidrofurano (20.48 mililitros, 41.0 milimoles), y la mezcla se hizo transparente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para remover el tetrahidrofurano, y se extrajo con EtOAc.

10 La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró, para dar el material crudo como un sólido grisáceo: 1.7 gramos (rendimiento: 43 por ciento). Tiempo de retención en HPLC = 0.83 minutos (condición A); MS ($m+2$) = 246.

15 Paso 2: A una solución del ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico (1.5 gramos, 6.12 milimoles) en DME (60 mililitros) a temperatura ambiente, se le agregó ácido 3-cloro-bencen-borónico (1.436 gramos, 9.18 milimoles), seguido por Na_2CO_3 acuoso (6.12 mililitros, 12.24 milimoles), y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.212 gramos, 0.184 milimoles).

20 La mezcla se agitó a 85°C durante la noche. A la reacción se le agregó más EtOAc, y se acidificó con HCl 1N hasta un pH de aproximadamente 5. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (del 20 al 80 por

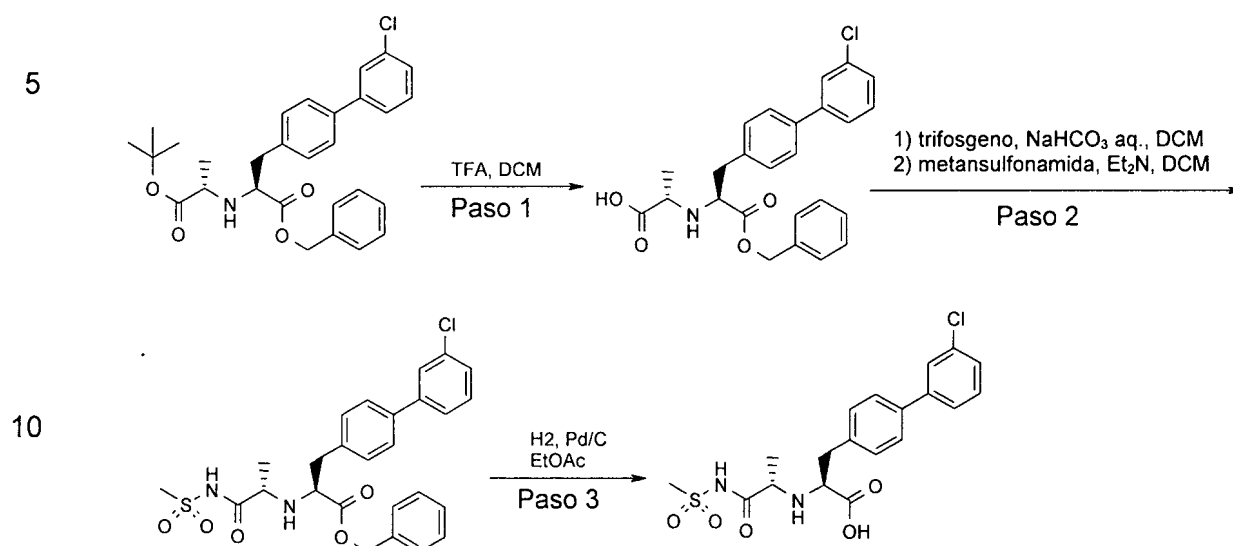
25 ciento de ACN- H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)), para

dar el un sólido blanco: 550 miligramos (rendimiento: 32 por ciento).
Tiempo de retención en HPLC = 1.23 minutos (condición A); MS ($m-1$) = 275.

Paso 3: A una solución del bencil-éster del ácido (S)-3-(3'-
5 cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-propiónico (282 miligramos, 0.769
milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros) a -78°C , se le agregó
LiHMDS/THF (1.999 mililitros, 1.999 milimoles), y la mezcla amarilla
resultante se agitó a -78°C durante 25 minutos, y entonces se agregó
10 (R)-2-(trifluoro-metil-sulfonilo)-propanoato de etilo (0.860 mililitros,
4.61 milimoles) a -20°C . 1 hora después la reacción estaba casi
completa. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado, y se extrajo con
EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró, y
se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (del 75 al 100
por ciento de ACN- H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)),
15 para dar el producto: 140 miligramos (rendimiento: 39 por ciento).
Tiempo de retención en HPLC = 1.57 minutos (condición C); MS
($m+1$) = 467.

Paso 4: Una mezcla del bencil-éster del ácido (S)-3-(3'-
cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxi-carbonil-etoxi)-propiónico y Pd/C al
20 10 por ciento húmedo en EtOAc, se hidrogenó bajo un globo de H_2
durante 30 minutos. La reacción se filtró del catalizador, y se
concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (del 15 al 70 por
ciento de ACN- H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento)), para
dar el aceite: 128 miligramos. Tiempo de retención en HPLC = 1.07
25 minutos (condición C); MS ($m-1$) = 375.

Intermediario 12: Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metan-sulfonil-amino-1-metil-2-oxo-etil-amino)-propiónico



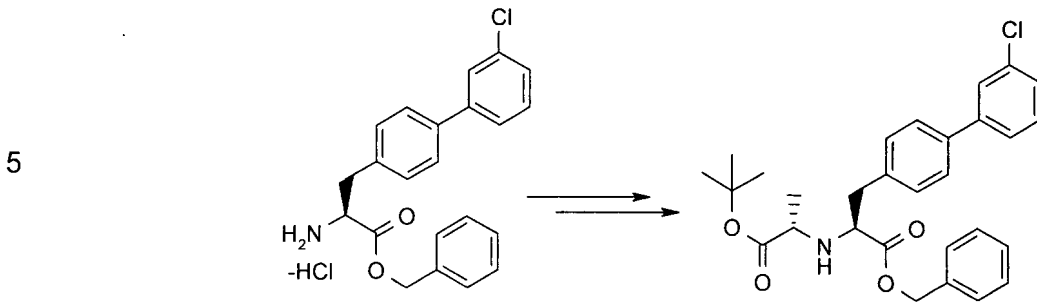
Paso 1: A una solución del bencil-éster del ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (1.12 gramos, 2.27 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (5 mililitros). Después de agitarse durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), para dar el bencil-éster del ácido (S)-2-((S)-1-carboxi-etil-amino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico. MS: m/z (MH^+) 438; Tiempo de retención en HPLC de 0.73 minutos (HPLC - condición C).

Paso 2: A una solución del bencil-éster del ácido (S)-2-((S)-1-carboxi-etil-amino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (600 mili-

gramos, 1.37 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 mililitros), se le agregó trifosgeno (407 miligramos, 1.37 milimoles). Después de agitarse durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se agitó durante 0.5 horas adicionales, hasta que se completó la generación de gas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se concentró. Ésta se disolvió en dicloro-metano (7 mililitros), y se agregó metan-sulfonamida (195 miligramos, 2.06 milimoles). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), para dar el bencil-éster del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metan-sulfonil-amino-1-metil-2-oxo-etil-amino)-propiónico. MS: m/z (MH^+) 515; Tiempo de retención en HPLC de 1.58 minutos (HPLC - condición A).

Paso 3: Éste se disolvió en EtOAc. Se agregó Pd-C al 5 por ciento (146 miligramos), y se hidrogenó con un globo de H_2 a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado se concentró. El sólido resultante se re-cristalizó a partir de metanol para dar el ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metan-sulfonil-amino-1-metil-2-oxo-etil-amino)-propiónico. MS: m/z (MH^+) 425; Tiempo de retención en HPLC de 1.14 minutos (HPLC - condición A).

Intermediario 12-2: Bencil-éster del ácido (S)-2-((S)-1-terbutoxi-carbonil-etil-amino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico



El Intermediario 12-2 se preparó empleando un procedimiento similar al del intermediario 1 y al del intermediario 2, con el reactivo apropiado. MS: m/z (MH^+) 494; Tiempo de retención en HPLC de 1.50 minutos (HPLC - condición C).

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.

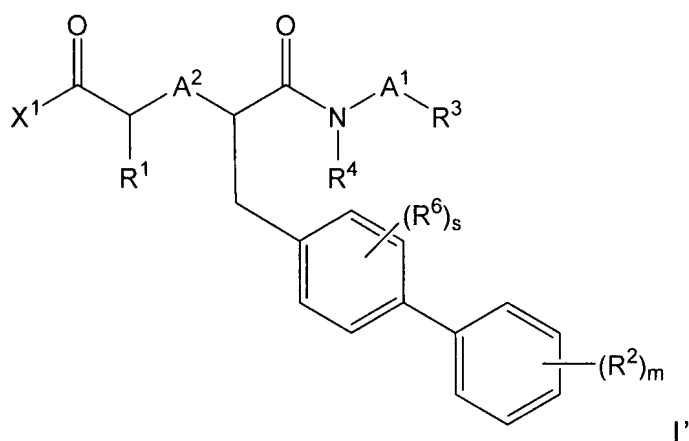
Se entenderá que la invención se ha descrito a manera de ejemplo solamente, y que se pueden hacer modificaciones mientras que permanezcan dentro del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula (I'):

5

10



en donde:

X^1 es OH, -O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, $-NR^aR^b$,
 15 -NHS(O)₂-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o -NHS(O)₂-bencilo, en
 donde R^a y R^b , por cada presentación, son independientemente H o
 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^1 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6
 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en
 20 donde el alquilo está opcionalmente sustituido con benciloxilo,
 hidroxilo o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

por cada presentación, R^2 es independientemente
 alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1
 a 6 átomos de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

25

A^2 es O o NR^5 ;

R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

A^1 es un enlace o una cadena de alquileo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 6 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 , por cada presentación, es independientemente 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; o

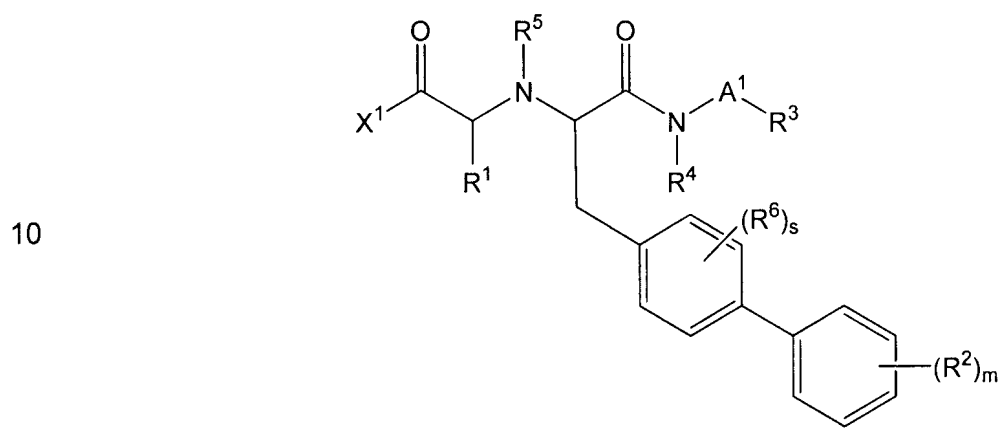
R^4 , A^1-R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que R^4 y A^1-R^3 están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula I:



en donde:

15 X¹ representa OH u O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 por cada presentación, R² es independientemente alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 A¹ es un enlace o una cadena de alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono;

R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 6 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 , por cada presentación, es independientemente 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; o

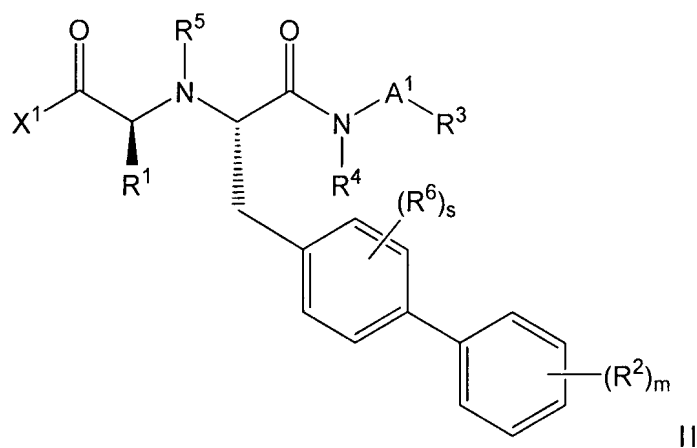
R^4 , A^1-R^3 , junto con el átomo de nitrógeno con el que R^4 y A^1-R^3 están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y CO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

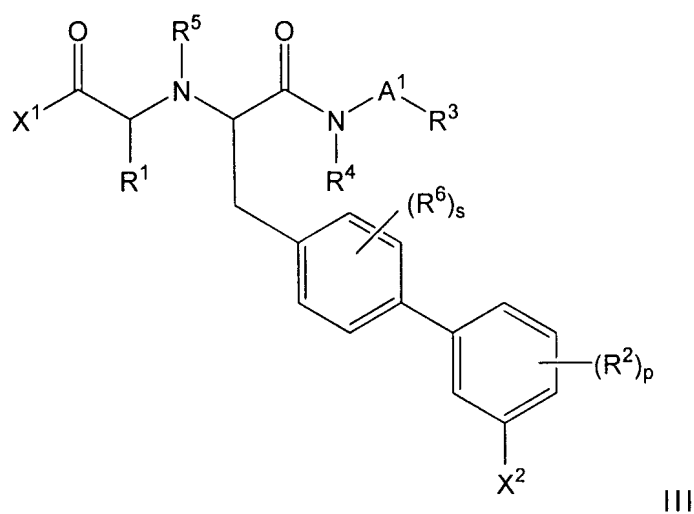
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, de la fórmula II:



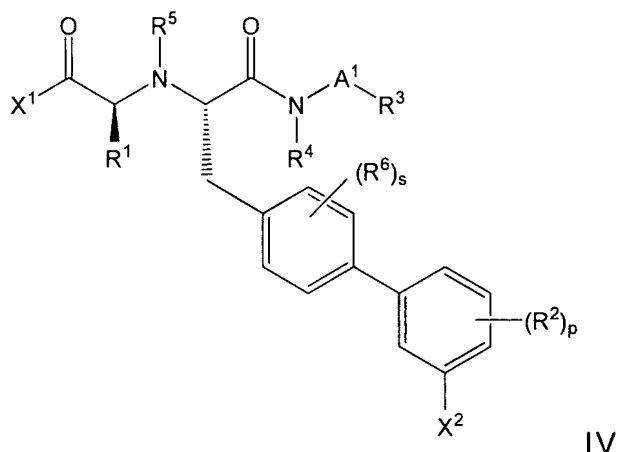
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, de la fórmula III:



en donde X^2 es halógeno y p es 0 o un entero de 1 a 4,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, de la fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

X^1 representa OH u O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 , por cada presentación, es independientemente alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o trifluoro-metilo;

R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

A^1 es un enlace o una cadena de alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono;

R^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO_2H y

CO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶, por cada presentación, es independientemente 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;

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

A¹ es un enlace o CH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R¹ es metilo, o etilo, R⁵ y R⁴ son H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R³ es un heteroarilo del anillo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en oxazol, pirrol, pirazol, iso-oxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, CO₂H y CO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones
5 anteriores, en donde:

R³ es tetrazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Los compuestos de cualquiera de reivindicaciones 4 a 10,
en donde:

10 X² es Cl,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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.

15 16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva,
20 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 terminal (ESRD),
25 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), falla renal, edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo, hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión, condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad, trastornos gastrointestinales, sanado de heridas, choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, 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.

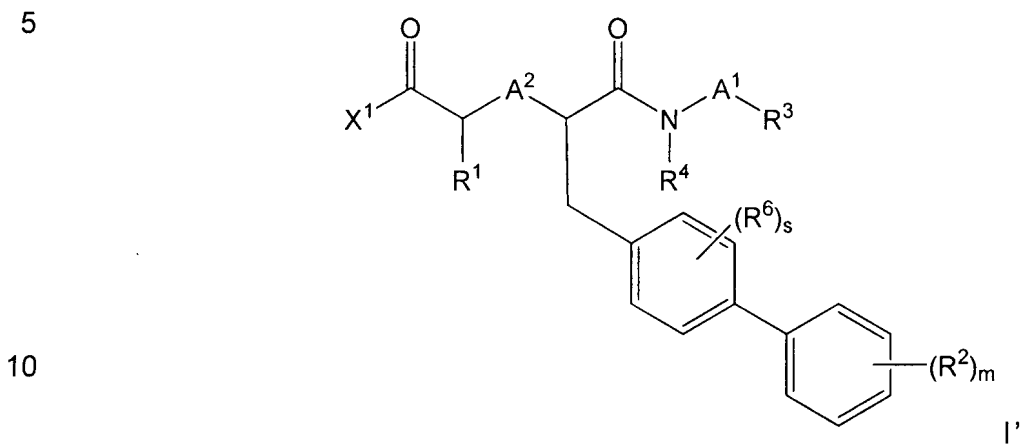
18. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11 en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

19. El uso de la reivindicación 18, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión

resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal, 5 nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía 10 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), falla renal, edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper- 15 aldosteronismo, hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión, condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, 20 obesidad, trastornos gastrointestinales, sanado de heridas, choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶, A¹, A², X¹, s y m 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.

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53875-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/067781	International filing date (day/month/year) 18/11/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/11/2009
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.

☒ 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:

- ☒ 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 43.6bis(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**,

- ☒ 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**,

- ☒ 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/EP2010/067781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D231/40 C07D257/06 C07D261/14 A61K31/41 A61K31/42 A61K31/415 A61P7/10 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) C07D A61K A61P 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE LOMBAERT S ET AL: "Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 - 1. Discovery and optimization of potency", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 5, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 145-150, XP004135805, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/0960-894X(94)00474-T table 1; compound 5; 12 ----- -/--	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 18 January 2011		Date of mailing of the international search report 25/01/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, Claire

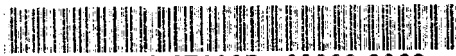
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/067781

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOMBAERT DE S ET AL: "DUAL INHIBITION OF NEUTRAL ENDOPEPTIDASE AND ANGIOTENSIN-CONVERTINGENZYME BY N-PHOSPHONOMETHYL AND N-CARBOXYALKYL DIPEPTIDES", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 4, no. 22, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 2715-2720, XP000569948, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/S0960-894X(01)80703-4 tables 1, 3; compound 17; 30 -----	1-19



No. 12-076695- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 10:00:30 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 142

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESMODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 INVENCION 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 ☐	