CSA047278
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 09-110942

54. TÍTULO AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS DE DOBLE ACCIÓN.

1/2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/64

71. SOLICITANTE THERAVANCE, INC.

DOMICILIO San Francisco, California, Estados Unidos

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-110942- -00000-0000
Fecha: 2009-10-07 14:59:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 354

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre:** THERAVANCE, INC. **Dirección:** 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América. **Nacionalidad o domicilio:** San Francisco, California, Estados Unidos de América. **Lugar de Constitución:** Delaware, Estados Unidos de América. **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXOS** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/005219** Fecha **23 de abril de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2008/133896 A3** Fecha **6 de noviembre de 2008**

6 TITULO (54) **AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS DE DOBLE ACCIÓN.**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/64

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	24 de abril de 2007	60/925,931

Comprobante de pago No. 9-65,606 // 9-65,607 // 09-60,061 // 09-60,062
Fecha 03/09/09 // 03/09/09 // 12/08/09 // 12/08/09

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de 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 deposito 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 mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Opinión escrita. * Notificación de un cambio de domicilio del inventor ALLEGRETTI, Paul.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-2323

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-110942- -00000-0000
Fecha: 2009-10-07 14:59:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 354

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 65,606
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
			TOTAL : $	643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

P-2323

2

NIT : 800[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-110942- -00000-0000

Fecha: 2009-10-07 14:59:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 354

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 65,607
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
			TOTAL :	$ 643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 60,0
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-110942- -00000-0000
Fecha: 2009-10-07 14:59:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 354

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL : $	2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174[illegible]-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-110942- -00000-0000

Fecha: 2009-10-07 14:59:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 354

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 60,062
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL : $	2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

P-1468 P-220-CO

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Jeffrey A. Hagenah

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
THERAVANCE, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Jeffrey A. Hagenah

legal representative(s) of
THERAVANCE, INC.

an organization existing under the laws of
State of Delaware, U.S.A.

and in present execution of its business activity, domiciled at
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at South San Francisco, California, U.S.A.

on this 13th day of November of 2009

Jeffrey A. Hagenah, Ph.D.
Vice President & Chief Patent Counsel
Firma / signatura

Cobro Notaría Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
6 OCT 2009
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.

(See attached Acknowledgment.)

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Maria Chuakay*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Maria Chuakay, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 20th day of November 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 612157*
9. *Seal/Stamp:*

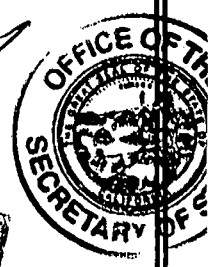


10. *Signature*

Secretary of State

BY _____

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. FOTOCOPIA coincide con su Original
OCT 2009
ALISON Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.



NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 07 104060

P-220-CO Power of Attorney

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 13 November 2008 before me, Maria Chuakay, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jeffrey Hagenah,
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(~~ies~~), and that by his/~~her/their~~ signature(~~s~~) on the instrument the person(~~s~~), or the entity upon behalf of which the person(~~s~~) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

MARIA CHUAKAY
COMM. # 1632136
NOTARY PUBLIC - CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
MY COMM. EXP. DEC. 20, 2009

Signature Maria Chuakay (Seal)

Como Notaria Once (E) del Circulo de Bogota D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con el Original que he tenido a la vista
6 - OCT 2009
Nelson J. Sanchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 612157 de 20 DE NOVIEMBRE DE 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de poder en inglés y español (razón por la cual no se hace traducción adicional), otorgado por la sociedad THERAVANCE, INC, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, el 13 de noviembre de 2008, firmado por Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Vicepresidente & Consejero Principal de Patentes.

RECONOCIMENTO

Estado De California
Condado de San Mateo

El 13 de noviembre de 2008 ante mí, MARIA CHUAKAY, Notario Público,

Nombre y Título del Oficial

personalmente compareció Jeffrey A. Hagenah

Quien probó ante mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) inscritos en el instrumento anexo y me reconoció que él/ella/ellos ejecutaron el mismo en su capacidad autorizada y que por su(s) firma(s)en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de la cual dicha(s) persona(s)actuó(aron), ejecutó el instrumento.

Certifico bajo LA PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO, pongo mi firma y sello oficial,

Firma y sello: Sello: María Chuakay
Comisión # 1632136
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2009

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. Hago constar que el presente documento es FOTOCOPIA que he tenido a la vista. Original.
6 - OCT 2009
NOTARIO ONCE (E) BOGOTÁ D.C.

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Estado de California
Secretario de Estado

Requerido para uso en Colombia.
No para uso en los Estados Unidos de América.
El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del oficial que firma el documento, la capacidad en la cual el oficial que firma el documento ha actuado y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

   Este documento público
2. Ha sido firmado por **Maria Chuakay**

3. Actuando en su calidad de **Notario Público, Estado de California**

4. Lleva el sello/estampilla de **Maria Chuakay, Notario Público, Estado de California**

CERTIFICADO

5. En Sacramento, California

6. El día 20 de noviembre de 2007

7. Por Secretario de Estado Diputado, Estado de California

8. NO. 612157

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(fdo) firma ilegible
Secretario de Estado

Por (firma ilegible)
Sello: Gran Sello del Estado de California y Sello de la Oficina del Secretario de Estado

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2008 DIC -4 A 8:52
JEFE OFICINA CONSULAR
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

DOCUMENTO DESCRITO EN LAS FUNCIONES INDICADAS

Camilo Nolano Once (E) del Circuito de Bogotá, D.C.
FOTOCOPIA coincide fielmente con el original que he tenido a la vista
6 - OCT 2008
Velsan Libardo Sanchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

ANEXOS

INVENTORES

1.) **ALLEGRETTI, Paul**
(1000 West Horsetooth Road, Apt. D-9, Fort Collins, Colorado 80526, Estados Unidos de América);

2.) **CHOI, Seok-ki**
(525 Embarcadero Road, Palo Alto, California 94301, Estados Unidos de América);

3.) **GENDRON, Roland**
(345 Franconia Street, San Francisco, California 94110, Estados Unidos de América);

4.) **FATHEREE, Paul R.**
(921 Minnesota Street, San Francisco, California 94107, Estados Unidos de América);

5.) **JENDZA, Keith**
(600 Alvarado Street Apt. 1, San Francisco, California 94114, Estados Unidos de América);

6.) **MCKINNELL, Robert Murray**
(375 4th Avenue, Half Moon Bay, California 94019, Estados Unidos de América);

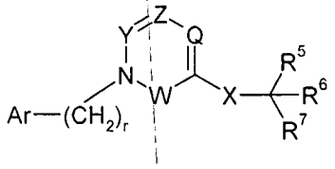
7.) **MCMURTRIE, Darren**
(677 Catamaran Street #3, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);

8.) **OLSON, Brooke**
(116 Precita Avenue, San Francisco, California 94110, Estados Unidos de América).

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS DE DOBLE ACCIÓN

RESUMEN

Compuestos de la fórmula:



en donde: Ar, r, Y, Z, Q, W, X y R^{5-7} tienen los valores que se definen en la memoria descriptiva, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos tienen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de neprilisina. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos; métodos de uso de dichos compuestos; y procesos e intermediarios para la preparación de dichos compuestos.

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS DE DOBLE ACCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos nuevos que tienen actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1) y actividad de inhibición de neprilisina. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con procesos y con intermediarios para preparar dichos compuestos y con métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades tales como hipertensión.

ESTADO DE LA TÉCNICA

El objetivo de una terapia antihipertensiva es disminuir la presión sanguínea y prevenir la aparición de complicaciones relacionadas con la hipertensión, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad renal. En el caso de los pacientes con una hipertensión sin complicaciones (es decir, sin factores de riesgo, daño de órganos blanco o enfermedad cardiovascular), se espera que una reducción de la presión sanguínea impedirá el desarrollo de comorbilidades cardiovasculares y renales, condiciones que existen al mismo tiempo que la condición primaria en el mismo paciente. En aquellos pacientes con factores de riesgo o comorbilidades existentes, el blanco terapéutico es retardar el avance de la enfermedad comórbida y reducir la mortalidad.

Los médicos generalmente prescriben terapias farmacológicas para los pacientes cuya presión sanguínea no puede ser controlada con modificaciones de la dieta y/o el estilo de vida. Las clases terapéuticas usadas comúnmente

actúan promoviendo la diuresis, la inhibición adrenérgica o la vasodilatación. A menudo se prescribe una combinación de drogas, dependiendo de las comorbilidades en cuestión.

Hay cinco clases de drogas comunes para tratar la hipertensión: diuréticos, que incluyen tiazida y diuréticos tipo tiazida tal como hidroclorotiazida, diuréticos contínuos tal como furosemida, y diuréticos de ahorro de potasio tal como triamtereno; bloqueantes del receptor adrenérgico β_1 tal como succinato de metoprolol y carvedilol; bloqueantes de los canales de calcio tal como amlodipina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tal como captopril, benazepril, enalapril, enalaprilato, lisinopril, quinapril y ramipril; y antagonistas del receptor AT_1, también conocido como bloqueantes del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARBs), tal como candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, telmisartán y valsartán. También se administran combinaciones de estas drogas, por ejemplo, un bloqueante de canales de calcio (amlodipina) y un Inhibidor de ACE (benazepril) o un diurético (hidroclorotiazida) y un inhibidor de ACE (enalapril). Todas estas drogas, cuando se usan apropiadamente, son eficaces en el tratamiento de la hipertensión. No obstante, tanto la eficacia como la tolerabilidad deberían mejorarse en las nuevas drogas dirigidas contra la hipertensión. A pesar de la disponibilidad de muchas opciones de tratamiento, el estudio reciente National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) demostró que solamente un 50% aproximadamente de todos los pacientes tratados contra la hipertensión logran un control adecuado de la presión sanguínea. Aún más, el pobre cumplimiento por parte de los pacientes debido a temas de tolerabilidad con los tratamientos

disponibles reduce aún más el éxito del tratamiento.

Además, cada una de las principales clases de agentes antihipertensivos presentan algunas desventajas. Los diuréticos pueden afectar adversamente el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y están asociados con otros efectos secundarios, incluyendo hipotensión ortostática, hipocalemia e hiperuricemia. Los beta-bloqueantes pueden causar fatiga, insomnio e impotencia; y algunos beta-bloqueantes también pueden causar una salida cardíaca reducida y bradicardia, lo cual puede ser indeseable en algunos grupos de pacientes. Los bloqueantes de los canales de calcio se utilizan ampliamente pero es cuestionable cuán eficazmente estas drogas pueden reducir los eventos cardíacos fatales y no fatales con relación a otras clases de droga. Los inhibidores de ACE pueden causar tos y los efectos secundarios más raros incluyen irritación de la piel, angioedema, hipercalemia e insuficiencia renal funcional. Los antagonistas del receptor AT_1 son igualmente eficaces como inhibidores de ACE pero sin la gran prevalencia de tos. La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una metalopeptidasa de Zn^{2+} unida a la membrana endotelial observada en muchos tejidos, incluyendo cerebro, riñón, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón y vasculatura periférica. NEP es responsable de la degradación e inactivación de un número de péptidos vasoactivos, tal como bradiquinina y péptidos de angiotensina en circulación, así como de péptidos natriuréticos, donde estos últimos tienen diversos efectos, incluyendo vasodilatación y diuresis. Entonces, NEP cumple un rol important en la homeostasis de la presión sanguínea. Los inhibidores de NEP han sido estudiados como terapéuticos potenciales, e incluyen tiorfano, candoxatrilo y candoxatrilat. Además, también se han diseñado compuestos

que inhiben ambos NEP y ACE, e incluyen omapatrilat, gempatrilat y sampatrilat. Esta clase de compuestos, conocida como inhibidores de vasopeptidasa, se describen en Robl et al., (1999) *Exp. Opin. Ther. Patents* 9(12):1665-1677.

Puede haber una oportunidad de incrementar la eficacia anti-hipertensiva cuando se combina el antagonismo del receptor AT_1 y la inhibición de NEP, como surge de las combinaciones de antagonistas del receptor AT_1/inhibidores de NEP que se describen en WO 9213564 de Darrow et al (Schering Corporation); US20030144215 de Ksander et al.; Pu et al., Resumen presentado en el Congreso Cardiovascular Canadiense [*Canadian Cardiovascular Congress*] (octubre de 2004); y Gardiner et al., (2006) *JPET* 319:340-348; y WO 2007/045663 (Novartis AG) de Glasspool et al.

Recientemente, en WO 2007/056546 (Novartis AG) de Feng et al., se han descrito complejos de un antagonista del receptor AT_1 y un inhibidor de NEP, donde un compuesto antagonista del receptor AT_1 está unido de forma no covalente a un compuesto inhibidor de NEP, o donde el compuesto antagonista está ligado al compuesto inhibidor mediante un catión.

A pesar de los avances en la técnica, persiste la necesidad de una monoterapia muy efectiva con múltiples mecanismos de acción que conducen a niveles de control de la presión sanguínea que actualmente sólo se pueden lograr con una terapia combinada. Por consiguiente, si bien se conocen diversos agentes hipertensivos, y se administran en distintas combinaciones, sería muy deseable poder suministrar compuestos que tienen tanto actividad antagonista del receptor AT_1 como actividad de inhibición de NEP en la misma molécula. Se espera que los compuestos que poseen estas dos actividades

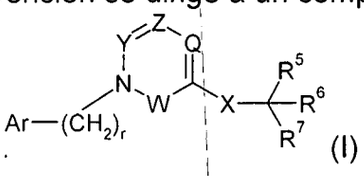
sean de particular utilidad como agentes terapéuticos dado que exhibirían la actividad antihipertensiva a través de dos modos de acción independientes al tiempo que la farmacocinética de una sola molécula.

Además, se espera que dichos compuestos de doble acción sean de utilidad para tratar una variedad de enfermedades adicionales que pueden ser tratadas por antagonismo del receptor AT_1 y/o inhibición de la enzima NEP.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos nuevos para los cuales se ha demostrado que poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima neprilisina (NEP). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean de utilidad y ventajosos como agentes terapéuticos para el tratamiento de condiciones tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca.

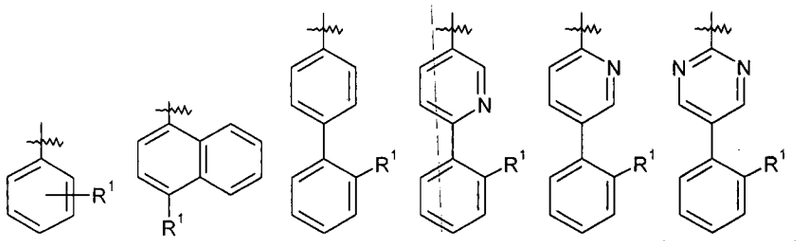
Un aspecto de la invención se dirige a un compuesto de fórmula I:

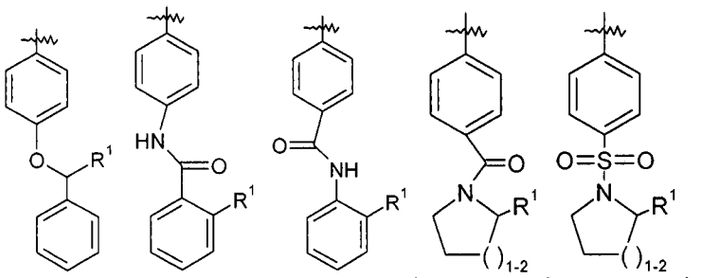


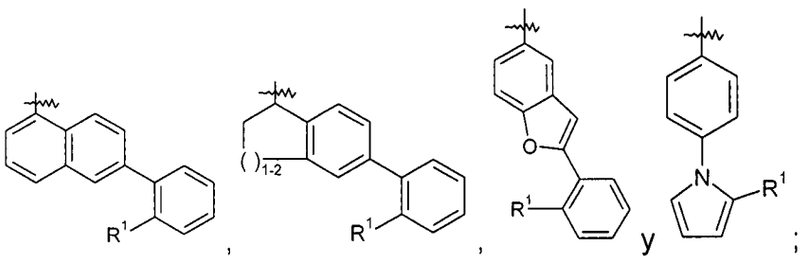
(I)

donde: r es 0, 1 o 2;

Ar se selecciona entre:

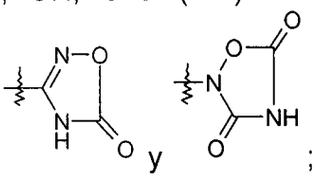






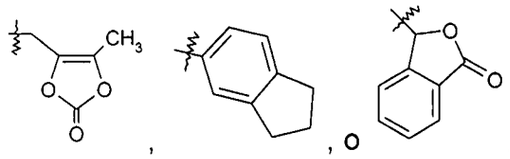
y ;

R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -$C(O)NH\text{-}SO_2R^{1c}$, -$P(O)(OH)_2$, -CN, -$O\text{-}CH(R^{1e})\text{-}COOH$, tetrazol-5-ilo,



y ;

R^{1a} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}$, -$C_{0-6}$alquilenmorfolina,



, o ;

R^{1aa} es -$O\text{-}C_{1-6}$alquilo, -$O\text{-}C_{3-7}$cicloalquilo, -$NR^{1ab}R^{1ac}$, o -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; R^{1ab} y R^{1ac} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-6}alquilo, y bencilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_{3-6}$-; R^{1b} es R^{1c} o -$NHC(O)R^{1c}$; R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, -$C_{0-6}alquilen\text{-}O\text{-}R^{1ca}$, -$C_{1-5}alquilen\text{-}NR^{1cb}R^{1cc}$, -$C_{0-4}$alquilenarilo o -$C_{0-4}$alquilenheteroarilo; R^{1ca} es H, -C_{1-6}alquilo, o -$C_{1-6}alquilen\text{-}O\text{-}C_{1-6}$alquilo; R^{1cb} y R^{1cc} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-6}alquilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_2$- o -$(CH_2)_2\text{-}N[C(O)CH_3]\text{-}(CH_2)_2$-; R^{1d} es H, R^{1c}, -$C(O)R^{1c}$,

o -C(O)NHR^{1c}; R^{1e} es -C$_{1-4}$alquilo o arilo;

Y es -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -C(R^2)- y W es una unión; Y es -N-, Z es -C(R^3)-, Q es -C(R^2)- y W es una unión; Y es -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión; Y es -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -N- y W es una unión; o Y es -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -C(R^2)- y W es -C(O)-;

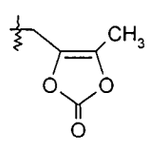
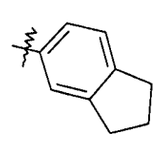
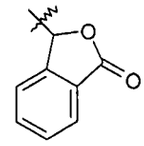
R^2 se selecciona entre H, halo, -NO$_2$, -C$_{1-6}$alquilo, -C$_{2-6}$alquenilo, -C$_{3-6}$cicloalquilo, -CN, -C(O)R^{2a}, -C$_{0-5}$alquilen-OR^{2b}, -C$_{0-5}$alquilen-NR^{2c}R^{2d}, -C$_{0-3}$alquilenarilo, y -C$_{0-3}$alquilenheteroarilo; donde R^{2a} se selecciona entre H, -C$_{1-6}$alquilo, -C$_{3-6}$cicloalquilo, -OR^{2b} y -NR^{2c}R^{2d}; R^{2b} se selecciona entre H, -C$_{1-6}$alquilo, -C$_{3-6}$cicloalquilo, y -C$_{0-1}$alquilenarilo; y R^{2c} y R^{2d} se selecciona independientemente entre H, -C$_{1-4}$alquilo, y -C$_{0-1}$alquilenarilo;

R^3 se selecciona entre -C$_{1-10}$alquilo, -C$_{2-10}$alquenilo, -C$_{3-10}$alquinilo, -C$_{0-3}$alquilen-C$_{3-7}$cicloalquilo, -C$_{2-3}$alquenilene-C$_{3-7}$cicloalquilo, -C$_{2-3}$alquinilene-C$_{3-7}$cicloalquilo, -C$_{0-5}$alquilen-NR^{3a}-C$_{0-5}$alquilen-R^{3b}, -C$_{0-5}$alquilen-O-C$_{0-5}$alquilen-R^{3b}, -C$_{0-5}$alquilen-S-C$_{1-5}$alquilen-R^{3b}, y -C$_{0-3}$alquilenarilo; donde R^{3a} se selecciona entre H, -C$_{1-6}$alquilo, -C$_{3-7}$cicloalquilo, y -C$_{0-3}$alquilenarilo; y R^{3b} se selecciona entre H, -C$_{1-6}$alquilo, -C$_{3-7}$cicloalquilo, -C$_{2-4}$alquenilo, -C$_{2-4}$alquinilo, y arilo;

X es -C$_{1-12}$alquilen-, donde al menos una porción -CH$_2$- en el alquileno se reemplaza con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H, -OH, y -C$_{1-4}$alquilo;

R^5 se selecciona entre -C$_{0-3}$alquilen-SR^{5a}, -C$_{0-3}$alquilen-C(O)NR^{5b}R^{5c}, -C$_{0-3}$alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C$_{0-1}$alquilen-P(O)(OR^{5e})$_2$, -C$_{0-3}$alquilen-P(O)OR^{5e}R^{5f}, -C$_{0-2}$alquilen-CHR^{5g}-COOH, -C$_{0-3}$alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH, y -C$_{0-3}$alquilen-S-SR^{5j}; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -C$_{1-6}$alquilo, -C$_{0-}$

$_6$alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, -C_{0-6}alquilenheteroarilo, -C_{0-6}alquilenmorfolina, -C_{0-6}alquilenpiperazin-CH_3, -CH[$N(R^{5ab})_2$]-aa donde aa es una cadena lateral de aminoácido, -2-pirrolidina, -C_{0-6}alquilen-OR^{5ab}, -O-C_{0-6}alquilenarilo, -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{1-6}alquilo, -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{0-6}alquilenarilo, o -O-C_{1-2}alquilen-OC(O)O-C_{1-6}alquilo; R^{5ab} es independientemente H o -C_{1-6}alquilo; R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es H, -C_{1-6}alquilo, arilo, -OCH_2-arilo, -CH_2O-arilo, o -$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5bb} y R^{5bc} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; R^{5c} es H, -C_{1-6}alquilo, o -C(O)-R^{5ca}; R^{5ca} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, arilo, o heteroarilo; R^{5d} es H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -$NR^{5da}R^{5db}$, -CH_2SH, o -O-C_{1-6}alquilo; R^{5da} y R^{5db} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; R^{5e} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(CH_3)$-O-C(O)R^{5ea},

; R^{5ea} es -O-C_{1-6}alquilo, -O-C_{3-7}cicloalquilo, -$NR^{5eb}R^{5ec}$, o -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; R^{5eb} y R^{5ec} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-4}alquilo, y -C_{1-3}alquilenarilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_{3-6}$-; R^{5f} es H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilen-$NR^{5fa}R^{5fb}$, o -C_{1-3}alquilen(aril)-C_{0-3}alquilen-$NR^{5fa}R^{5fb}$; R^{5fa} y R^{5fb} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; R^{5g} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, o -CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3; R^{5h} es H o -C_{1-4}alquilo; R^{5i} es H, -C_{1-4}alquilo, o -C_{0-3}alquilenarilo; y R^{5j} es -C_{1-6}alquilo, arilo, o -$CH_2CH(NH_2)$COOH;

R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -$CH_2O(CH_2)_2$-O-CH_3, -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-}

$_7$cicloalquilo; y

R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar -C_{3-8}cicloalquilo;

donde: cada grupo -CH_2- en -$(CH_2)_r$- se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -C_{1-4}alquilo y fluoro; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R^{1-3} y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, -S-C_{1-6}alquilo, -S(O)-C_{1-6}alquilo, -$S(O)_2$-C_{1-4}alquilo, -fenilo, -NO_2, -NH_2, -NH-C_{1-6}alquilo y -$N(C_{1-6}alquil)_2$, donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono; cada átomo de carbono en X se sustituye opcionalmente con uno o más Grupos R^{4b} y una porción -CH_2- en X se puede reemplazar con un grupo seleccionado entre -C_{4-8}cicloalquilen-, -CR^{4d}=CH-, y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} se selecciona entre -C_{0-5}alquilen-$COOR^{4c}$, -C_{1-6}alquilo, -C_{0-1}alquilen-$CONH_2$, -C_{1-2}alquilen-OH, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, 1H-indol-3-ilo, bencilo, y hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -C_{1-4}alquilo; y R^{4d} se selecciona entre -CH_2-tiofeno y fenilo; cada alquilo y cada arilo en R^{1-3}, R^{4a-4d}, y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, bloqueantes del receptor adrenérgico β_1, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1, inhibidores de neprilisina, agentes anti-inflamatorios no esteroides,

prostaglandinas, agentes antilipídico, agentes anti-diabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor de vasopresina y combinaciones de los mismos. Por lo tanto, en aún otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede formular junto o por separado de uno o más agentes adicionales. Cuando se formula por separado, se puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable con el o los agentes adicionales. Entonces, aún otro aspecto de la invención se relaciona con una combinación de composiciones farmacéuticas, donde dicha combinación comprende: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se relaciona con un conjunto de elementos que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo donde la primera y la segunda composición farmacéuticas comprenden composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP, y por ello se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de pacientes

que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado por medio de antagonismo del receptor AT_1 y/o inhibición de la enzima NEP. Por consiguiente, un aspecto de la invención está dirigido a un método de tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado por medio de antagonismo del receptor AT_1 y/o inhibición de la enzima NEP, que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Otro aspecto de la invención está dirigido a un método de tratamiento de hipertensión o de insuficiencia cardíaca, que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Aún otro aspecto de la invención se refiere a un método para antagonizar un receptor AT_1 en un mamífero que comprende administrarle al mamífero, una cantidad antagonizante del receptor AT_1 de un compuesto de la invención. Aún otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir una enzima NEP en un mamífero que comprende administrarle al mamífero una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención.

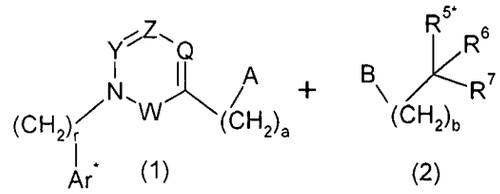
Los compuestos de formula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son de particular interés incluyen los que exhiben una constante de inhibición (pK_i) para su unión con un receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 5,0; en particular los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 6,0; en una forma de realización, los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 7,0; más particularmente los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 8,0; y en aún otra forma de realización, los que tienen una pK_i dentro del rango de 8,0-10,0 aproximadamente. Los compuestos de particular interés también incluyen los que tienen una

concentración inhibidora de la enzima NEP (pIC_{50}) mayor o igual a aproximadamente 5,0; en una forma de realización los que tienen una pIC_{50} mayor o igual a aproximadamente 6,0; en particular los que tienen una pIC_{50} mayor o igual a aproximadamente 7,0; y más particularmente los que tienen una pIC_{50} dentro del rango de aproximadamente 7,0-10,0. Los compuestos de interés adicional incluyen los que tienen una pK_i para la unión a un receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 7,5 y que tiene una pIC_{50} para la enzima NEP mayor o igual a aproximadamente 7,0.

Dado que los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de NEP, dichos compuestos también son de utilidad como herramientas de investigación. Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un método de uso de un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, donde dicho método comprende conducir un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se relaciona con un método de evaluación de un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) conducir un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proveer un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proveer un segundo valor de ensayo; en donde el paso (a) se conduce ya sea antes, después o concurrentemente con el paso (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de unión al receptor AT_1 y un ensayo de inhibición de la enzima NEP. Aún otro aspecto de la invención está dirigido a

un método para estudiar un sistema o muestra biológica que comprende un receptor AT_1, una enzima NEP o ambos, donde dicho método comprende: (a) poner el sistema o muestra biológico en contacto con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológico.

La invención también está dirigida a procesos e intermediarios útiles para preparar los compuestos de la invención. Por lo tanto, otro aspecto de la invención se relaciona con un proceso para preparar los compuestos de la invención que comprende el paso de acoplar un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2:



(1) (2)

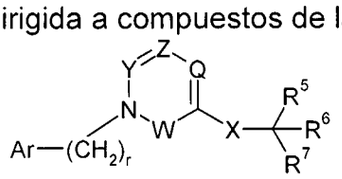
donde: A es $-NH_2$ y B es -COOH o A es -COOH y B es $-NH_2$; la suma de a y b se encuentra en el rango de entre 0 y 11; Ar* representa Ar-R^{1*}, donde R^{1*} es R^1 o una forma protegida de R^1; y R^{5*} representa R^5 o una forma protegida de R^5; los átomos de carbono en los grupos $-(CH_2)_a$ y $-(CH_2)_b$ se pueden sustituir con uno o más grupos R^{4b}; y un grupo $-CH_2-$ en el $-(CH_2)_a$ o el grupo $-(CH_2)_b$ se puede reemplazar por $-C_{4-8}$cicloalquileno-, $-CR^{4d}=CH-$, o $-CH=CR^{4d}-$; y opcionalmente desprotección del producto cuando R^{1*} es una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} es una forma protegida de R^5. Otro aspecto de la invención se relaciona con un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, que comprende poner un compuesto de la fórmula I en la forma del ácido o de la base libre en contacto con una base o un ácido farmacéuticamente aceptable. En otros

aspectos, la invención está dirigida a productos preparados mediante cualquiera de los procesos que se describen en la presente, así como nuevos intermediarios usados en dicho proceso. En un aspecto de la invención los nuevos intermediarios son de la fórmula VIII, IX o X.

Aún otro aspecto de la invención está dirigido al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento, en especial en la elaboración de un medicamento de utilidad para tratar hipertensión o insuficiencia cardíaca. Otro aspecto de la invención está dirigido al uso de un compuesto de la invención para antagonizar un receptor AT_1 o para inhibir una enzima NEP en un mamífero. Aún otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como una herramienta de investigación. En la presente se divulgan otros aspectos y formas de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

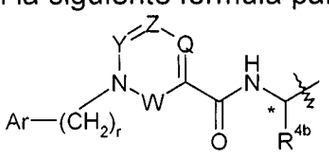
Según se usa en la presente, el término "compuesto de la invención" pretende incluir los compuestos de la fórmula I así como las especies incluidas en las fórmulas II-VI. Además, los compuestos de la invención también puede contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo, grupos amino o carboxilo) y por ello, dichos compuestos pueden existir como una base libre, un ácido libre o en diversas formas salinas. Todas estas formas salinas están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, se incluyen solvatos de

los compuestos de la fórmula I, o sales de los mismos, en el alcance de la invención. Finalmente, los compuestos de la invención también pueden existir como prodrogas. Por lo tanto, los especialistas en la técnica comprenderán que la referencia a un compuesto en la presente, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" incluye la referencia a un compuesto de la fórmula I así como a sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto a menos que se indique de otra manera. Además, el término "o una sal, solvato y/o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

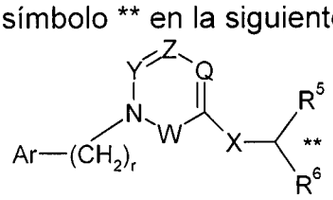
Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y entonces pueden existir en numerosas formas estereoisoméricas. Cuando dichos centros quirales están presentes, la invención está dirigida a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (enantiómeros o diastereómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros y semejantes a menos que se indique de otra manera. Cuando una estructura química se representa sin ninguna estereoquímica, se considera que todos los estereoisómeros posibles están comprendidos por dicha estructura. Así, por ejemplo, el término "compuesto de la fórmula I" pretende incluir todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De manera similar, cuando en la presente se representa o nombra un estereoisómero en particular, a menos que se indique lo contrario, en las composiciones de la invención pueden haber cantidades menores de otros estereoisómeros, teniendo en cuenta que la utilidad de la composición como un todo no se vea alterada por la presencia de dichos otros isómeros. Se pueden obtener enantiómeros individuales mediante numerosos métodos que

son bien conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía quiral usando una fase o soporte estacionario quiral adecuado, o por conversión química de los mismos en diastereómeros, separación de los diastereómeros con medios convencionales, tal como cromatografía o recristalización, luego regeneración en los enantiómeros originales. Además, cuando fuera aplicable, se incluirán todas las formas de isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos) y tautoméricas de los compuestos de la invención en el alcance de la invención, a menos que se especifique lo contrario.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales. Un posible centro quiral podría estar presente en la porción "X" del compuesto. Por ejemplo, existe un centro quiral en un átomo de carbono en la porción alquileno en X que se sustituye por un grupo R^{4b} tal como -C_{1-6}alquilo, por ejemplo -CH_3. Este centro quiral está presente en el átomo de carbono indicado con el símbolo * en la siguiente fórmula parcial:



Otro posible centro quiral podría estar presente en el carbono del grupo -X-$CR^5R^6R^7$, when R^6 es un grupo tal como -C_{1-6}alquilo, por ejemplo -$CH_2CH(CH_3)_2$, y R^7 es hidrógeno. Este centro quiral está presente en el átomo de carbono indicado con el símbolo ** en la siguiente fórmula:



En una forma de realización de la invención, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * y/o ** tiene la configuración *(R)*. En esta

forma de realización, los compuestos de la fórmula I tienen la configuración (*R*) en el átomo de carbono identificado por los símbolos * y/o ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (*R*) en dicho átomo o átomos de carbono. En otra forma de realización, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * y/o ** tiene la configuración *(S)*. En esta forma de realización, los compuestos de la fórmula I tienen la configuración (*S*) en el átomo de carbono identificado por los símbolos * y/o ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (*S*) en dicho átomo de carbono. Se comprenderá que un compuesto puede tener un centro quiral en ambos átomos de carbono * y **. En tales casos, pueden existir cuatro posibles diastereómeros. En algunos casos, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, como agentes hipertensivos, puede ser deseable que el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * y/o ** tenga una configuración *(R)* o *(S)* particular.

Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos utilizados en su síntesis, pueden también incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, donde uno o más átomos han sido enriquecidos con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica predominante encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la fórmula I, incluyen, por ejemplo, pero en un sentido no limitativo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{36}Cl y ^{18}F.

Se ha encontrado los compuestos de la fórmula I poseen actividad antagonizante del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP. Entre otras propiedades, se espera que dichos compuestos sean de utilidad

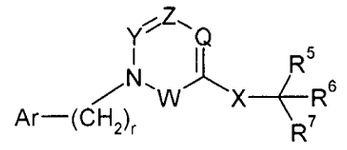
como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades tal como hipertensión. Al combinar la actividad doble en un solo compuesto, se puede lograr una terapia doble, es decir, se puede obtener una actividad antagonista del receptor AT_1 y una actividad de inhibición de la enzima NEP usando un solo componente activo. Dado que las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo típicamente son más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, dichas composiciones de un solo componente proporcionan una ventaja significativa frente a las composiciones que contienen dos componentes activos. Además, se ha encontrado que determinados compuestos de la invención también son selectivos para la inhibición del receptor AT_1 frente al receptor de angiotensina II tipo 2 (AT_2), una propiedad que puede tener muchas ventajas terapéuticas.

La nomenclatura usada en la presente para denominar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos en la presente. Esta nomenclatura ha sido obtenida usando el software AutoNom (MDL, San Leandro, California), disponible comercialmente.

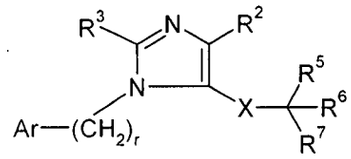
REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

Los siguientes sustituyentes y valores proporcionan ejemplos representativos de varios aspectos y realizaciones de la invención. Estos valores representativos definen e ilustran además dichos aspectos y realizaciones, y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de la invención. En este sentido, se prefiere la representación de un valor o sustituyente particular que no excluya de modo alguno otros valores o sustituyentes de la invención, a menos que se lo indique en forma específica.

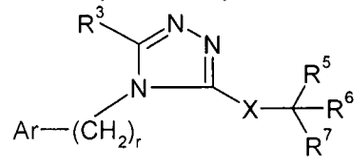
La invención se dirige a compuestos de fórmula I:


(I)

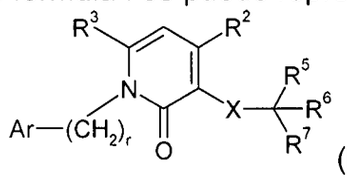
En una realización, Y representa -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -C(R^2)- y W es una unión. Esta realización de fórmula I se puede representar mediante la fórmula II:


(II)

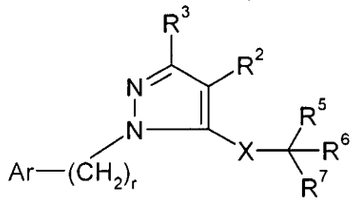
En otra realización, Y representa -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión. Esta realización de fórmula I se puede representar mediante III:


(III)

En aun otra realización, Y representa -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -C(R^2)- y W es -C(O)-. Esta realización de fórmula I se puede representar mediante IV:

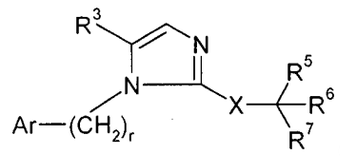

(IV)

En aun otra realización, Y representa -N-, Z es -C(R^3)-, Q es -C(R^2)- y W es una unión. Esta realización de fórmula I se puede representar mediante V:


(V)

En otra realización, Y representa -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -N- y W es una unión. En esta realización, la fórmula I se puede representar como el

subgénero VI:

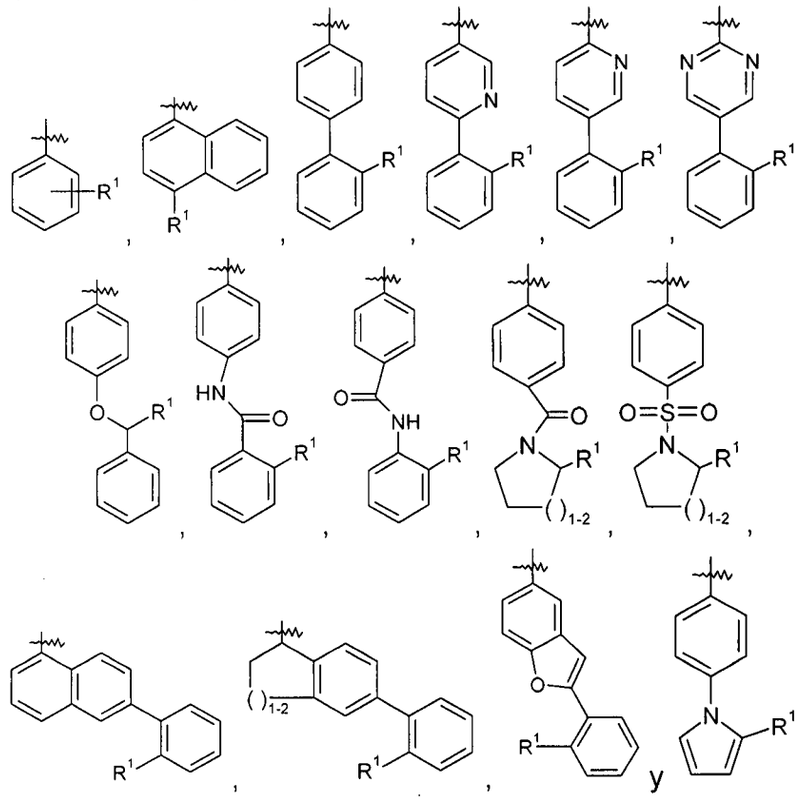


(VI)

En realizaciones particulares, Y representa -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -C(R^2)- y W es una unión, o Y es -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión.

Los valores para r son 0, 1 o 2. En una realización, r es 1. Cada grupo -CH_2- en el grupo -$(CH_2)_r$- se puede sustituir con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -C_{1-4}alquilo (por ejemplo, -CH_3), y fluoro. En una realización particular, el grupo -$(CH_2)_r$- no se sustituye; en otra realización, uno o dos grupos -CH_2- en -$(CH_2)_r$- se sustituyen con un grupo -C_{1-4}alquilo.

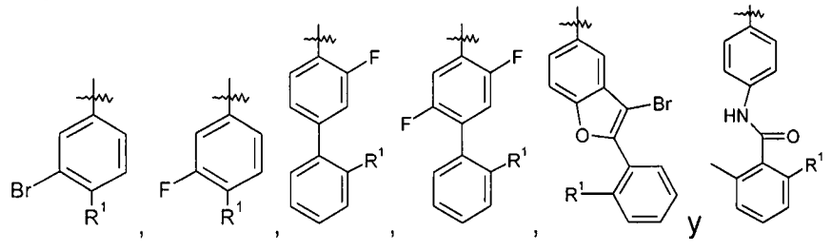
Ar representa un grupo arilo seleccionado entre:



y

Cada anillo en la porción Ar se puede sustituir con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, -S-C_{1-6}alquilo, -S(O)-C_{1-6}alquilo, -$S(O)_2$-C_{1-4}alquilo, -fenilo, -NO_2, -NH_2, -NH-C_{1-6}alquilo y -N(C_{1-6}alquil)$_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados precedentemente se sustituyen opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono.

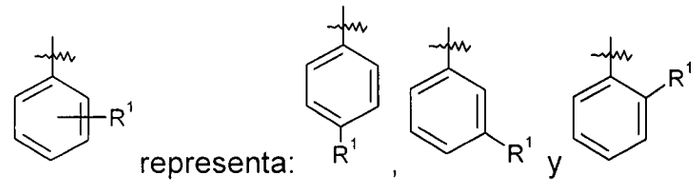
En una realización particular, cada anillo en la porción Ar se puede sustituir con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -C_{1-4}alquilo (por ejemplo, -CH_3), halo (por ejemplo bromo, fluoro, cloro, y di-fluoro), -O-C_{1-4}alquilo (por ejemplo, -OCH_3), y -fenilo. Las porciones Ar sustituidas ejemplares incluyen:



y .

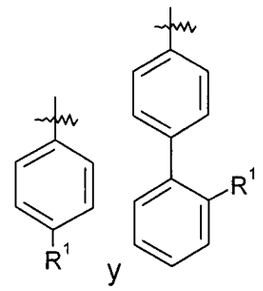
Es de particular interés donde Ar se sustituye con 1 o 2 átomos de halógeno, particularmente átomos de flúor.

Se entiende que:



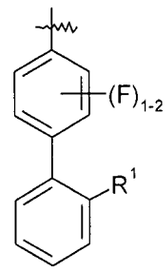
representa: , y .

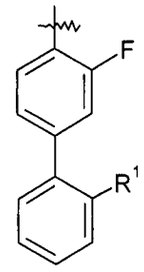
En una realización particular, Ar se selecciona entre:

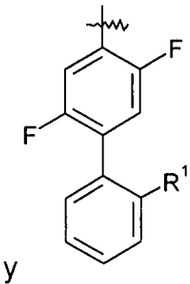


y .

En otra realización particular, Ar es:

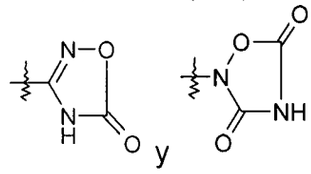


, particularmente 

y 

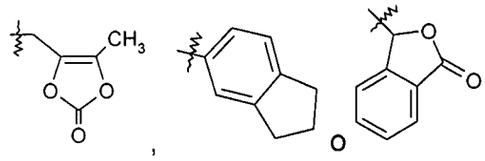
.

R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -$C(O)NH\text{-}SO_2R^{1c}$, -$P(O)(OH)_2$, -CN, -$O\text{-}CH(R^{1e})\text{-}COOH$, tetrazol-5-ilo,



y .

La porción R^{1a} es H, -$C_{1\text{-}6}$alquilo, -$C_{1\text{-}3}$alquilenarilo, -$C_{1\text{-}3}$alquilenheteroarilo, -$C_{3\text{-}7}$cicloalquilo, -$CH(C_{1\text{-}4}\text{alquil})OC(O)R^{1aa}$, -$C_{0\text{-}6}$alquilenmorfolina,



,

o

.

R^{1aa} es -$O\text{-}C_{1\text{-}6}$alquilo, -$O\text{-}C_{3\text{-}7}$cicloalquilo, -$NR^{1ab}R^{1ac}$, o -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$. R^{1ab} y R^{1ac} se selecciona independientemente entre H, -$C_{1\text{-}6}$alquilo, y bencilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_{3\text{-}6}$-.

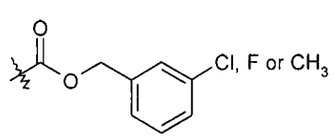
La porción R^{1b} es R^{1c} o -$NHC(O)R^{1c}$. El grupo R^{1c} es -$C_{1\text{-}6}$alquilo, -$C_{0\text{-}6}$alquilen-O-R^{1ca}, -$C_{1\text{-}5}$alquilen-$NR^{1cb}R^{1cc}$, o -$C_{0\text{-}4}$alquilenarilo. La porción R^{1ca} es H, -$C_{1\text{-}6}$alquilo, o -$C_{1\text{-}6}$alquilen-O-$C_{1\text{-}6}$alquilo. Los grupos R^{1cb} y R^{1cc} se

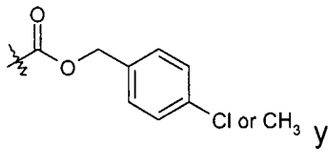
seleccionan independientemente entre H y -C_{1-6}alquilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$- o -$(CH_2)_2$-N[C(O)CH_3]-$(CH_2)_2$-. La porción R^{1d} es H, R^{1c}, -C(O)R^{1c}, o -C(O)NHR^{1c}. El grupo R^{1e} es C_{1-4}alquilo o arilo.

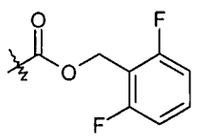
Cada alquilo y cada arilo en R^1 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor. En la adición, el término "alquilo" incluye grupos alquileno divalentes tales como aquellos presentes en -C_{1-3}alquilenarilo y -C_{1-3}alquilenheteroarilo, por ejemplo. Además, cada grupo arilo y heteroarilo que puede estar presente en R^1, se puede sustituir con entre 1 y 3 grupos -OH, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, -S-C_{1-6}alquilo, -S(O)-C_{1-6}alquilo, -$S(O)_2$-C_{1-4}alquilo, -fenilo, -NO_2, -NH_2, -NH-C_{1-6}alquilo, o -N(C_{1-6}alquil)$_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados se puede sustituir con entre 1 y 5 átomos de carbono. Se entiende que cuando se hace referencia a "cada grupo alquilo," "cada grupo arilo" y "cada grupo heteroarilo" en R^1, los términos también incluyen todos los grupos alquilo, arilo y heteroarilo que pueden estar presentes en las porciones R^{1a} a R^{1e}.

En una realización, R^1 es -COOR^{1a} y R^{1a} es H. En otra realización, R^1 es -COOR^{1a} y R^{1a} es -C_{1-6}alquilo, ejemplos de lo cual incluyen -CH_3, -CH_2CH_3, -$(CH_2)_2CH_3$, -$(CH_2)_2$-CF_3, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)$-CF_3, -$CH(CH_2F)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$(CH_2)_3CH_3$, y -$(CH_2)_2$-CF_2CF_3. Por lo tanto, los ejemplos de R^1 incluyen -C(O)OCH_3, -$COOCH_2CH_3$, y similares.

En una realización, R^1 es -COOR^{1a} y R^{1a} es -C_{1-3}alquilenarilo, por ejemplo, un grupo bencilo, el cual se puede sustituir tal como clorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, -bencil-CH_3, -bencil-CF_3, y-bencil-O-CF_3. Por lo tanto, los ejemplos de R^1 incluyen: -C(O)OCH_2-bencilo,



,


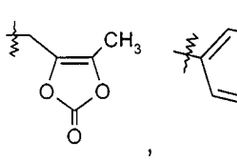
y


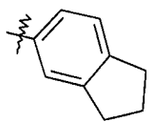
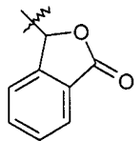
.

En una realización, R^1 es -$COOR^{1a}$ y R^{1a} es -C_{1-3}alquilenheteroarilo, los ejemplos del cual incluyen -CH_2-piridinilo. En una realización, R^1 es -$COOR^{1a}$ y R^{1a} es -C_{3-7}cicloalquilo, los ejemplos del cual incluyen ciclopentilo.

En aun otra realización R^1 es -$COOR^{1a}$ y R^{1a} es -$CH(C_{1-4}$alquil)$OC(O)R^{1aa}$, donde R^{1aa} es -O-C_{1-6}alquilo, -O-C_{3-7}cicloalquilo, -$NR^{1ab}R^{1ac}$, o -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$. R^{1ab} y R^{1ac} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-6}alquilo, y bencilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_{3-6}$-. Los ejemplos de grupos -O-C_{1-6}alquilo incluyen -O-CH_2CH_3 y -O-$CH(CH_3)_2$. Grupos -O-C_{3-7}cicloalquilo ejemplares incluyen -O-ciclohexilo. Por lo tanto, los ejemplos de R^1 incluyen -$C(O)OCH(CH_3)OC(O)$-O-CH_2CH_3, -$C(O)OCH(CH_3)OC(O)$-O-$CH(CH_3)_2$, y -$C(O)OCH(CH_3)OC(O)$-O-ciclohexilo.

En una realización, R^1 es -$COOR^{1a}$ y R^{1a} es -C_{0-6}alquilenmorfolina, los ejemplos del cual incluyen -$(CH_2)_2$-morfolina y -$(CH_2)_3$-morfolina. En otra realización, R^{1a} es



,

o


.

En una realización, R^1 es -$NHSO_2R^{1b}$ y R^{1b} es R^{1c}. El grupo R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-O-R^{1ca}, -C_{1-5}alquilen-$NR^{1cb}R^{1cc}$, -C_{0-4}alquilenarilo o -C_{0-4}alquilenheteroarilo. La porción R^{1ca} es H, -C_{1-6}alquilo, o -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo. Los grupo R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente entre H y -C_{1-6}alquilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$- o -$(CH_2)_2$-N[$C(O)CH_3$]-$(CH_2)_2$-. En una realización, R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, de tal manera que los grupos R^1

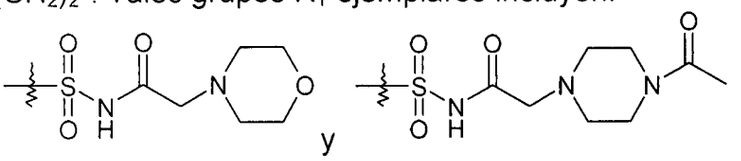
ejemplares incluyen -$NHSO_2$-CH_3 y el grupo sustituido con fluoro, -$NHSO_2$-CF_3. En otra realización, R^{1c} es -C_{0-4}alquilenarilo, de tal manera que los grupos R^1 ejemplares incluyen -$NHSO_2$-fenilo. En otra realización, R^{1c} es -C_{0-4}alquilenheteroarilo, de tal manera que los grupos R^1 ejemplares incluyen -$NHSO_2$- 4,5-dimetilisoxazol-3-ilo.

En otra realización, R^1 es -$NHSO_2R^{1b}$ y R^{1b} es -$NHC(O)R^{1c}$, donde R^{1c} se define precedentemente. En una realización particular, R^1 es -$NHSO_2R^{1b}$, R^{1b} es -$NHC(O)R^{1c}$, y R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo.

En una realización, R^1 es -SO_2NHR^{1d} y R^{1d} es H. En otra realización, R^1 es -SO_2NHR^{1d} y R^{1d} es R^{1c}, donde R^{1c} se define precedentemente. En una realización particular, R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo. Luego R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, los grupos R^1 ejemplares incluyen los grupos sustituidos con flúor -SO_2NH-CF_3, -SO_2NH-CHF_2, -SO_2NH-CF_2CH_2F y -SO_2NH-$CF_2CF_2CF_3$.

En otra realización, R^1 es -SO_2NHR^{1d} y R^{1d} es -$C(O)R^{1c}$, donde R^{1c} se define precedentemente. En una realización de interés particular, R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo. Cuando R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$SO_2NHC(O)CH_3$ y -$SO_2NHC(O)$-$(CH_2)_2CH_3$. Cuando R^{1c} es -C_{0-6}alquilen-O-R^{1ca} y R^{1ca} es H, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$SO_2NHC(O)CH_2OH$, -$SO_2NHC(O)CH(CH_3)OH$, y -$SO_2NHC(O)C(CH_3)_2OH$. Cuando R^{1c} es -C_{0-6}alquilen-O-R^{1ca} y R^{1ca} es -C_{1-6}alquilo, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$SO_2NHC(O)CH_2$-O-CH_3, -$SO_2NHC(O)$-O-CH_3, y -$SO_2NHC(O)$-O-CH_2CH_3. Cuando R^{1c} es -C_{0-6}alquilen-O-R^{1ca} y R^{1ca} es -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo, los grupos R_1 ejemplares incluyen - $SO_2NHC(O)CH_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3. Cuando R^{1c} es -C_{1-5}alquilen-$NR^{1cb}R^{1cc}$, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$SO_2NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$, -$SO_2NHC(O)$-CH_2-NH_2, y -$SO_2NHC(O)$-

$CH(CH_3)$-NH_2. Otro ejemplo de cuando R^{1c} es -C_{1-5}alquilen-$NR^{1cb}R^{1cc}$ es donde los grupos R^{1cb} y R^{1cc} se toman juntos como -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$- o -$(CH_2)_2$-$N[C(O)CH_3]$-$(CH_2)_2$-. Tales grupos R_1 ejemplares incluyen:



y

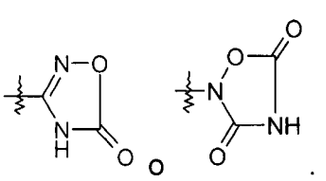
En otra realización, R^1 es -SO_2NHR^{1d} y R^{1d} es -$C(O)NHR^{1c}$, donde R^{1c} se define precedentemente. En una realización particular, R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo. Cuando R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$SO_2NHC(O)NH$-CH_2CH_3 y -$SO_2NHC(O)NH$-$(CH_2)_2CH_3$. Cuando R^{1c} es -C_{0-4}alquilenarilo, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$SO_2NHC(O)NH$-fenilo.

En otra realización, R^1 es -SO_2OH, y en aun otra realización, R^1 es -$P(O)(OH)_2$. En aun otra realización, R^1 es -CN.

En otra realización, R^1 es -$C(O)NH$-SO_2R^{1c}, donde R^{1c} se define precedentemente. En una realización particular, R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo. Cuando R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, los grupos R_1 ejemplares incluyen -$C(O)$-NH-SO_2-CH_3, -$C(O)$-NH-SO_2-CH_2CH_3 y el grupo sustituido con fluoro -$C(O)$-NH-SO_2-CF_3.

En otra realización, R^1 es -O-$CH(R^{1e})$-COOH, donde R^{1e} es -C_{1-4}alquilo o arilo. Los ejemplos de tales grupos R_1 incluyen, -O-$CH(CH_3)$-COOH y -O-CH(fenil)-COOH.

En una realización de interés particular, R^1 es tetrazol-5-ilo. En otra realización, R^1 es:



o .

R^2 se selecciona entre H, halo, $-NO_2$, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{2-6}$alquenilo, $-C_{3-6}$cicloalquilo, -CN, $-C(O)R^{2a}$, $-C_{0-5}$alquilen-OR^{2b}, $-C_{0-5}$alquilen-$NR^{2c}R^{2d}$, $-C_{0-3}$alquilenarilo, y $-C_{0-3}$alquilenheteroarilo. En una realización particular, R^2 se selecciona entre H, $-C_{0-5}$alquilen-OR^{2b}, y halo; y en otra realización, R^2 se selecciona entre H y halo. En una realización R^2 es halo tal como cloro o fluoro. En otra realización R^2 es $-C_{1-6}$alquilo tal como $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$. En aun otra realización R^2 es $-C_{0-3}$alquilenarilo, tal como fenilo. En una realización, R^2 es $-C(O)R^{2a}$. El sustituyente R^{2a} puede ser H, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{3-6}$cicloalquilo, $-OR^{2b}$ o $-NR^{2c}R^{2d}$. R^{2b} se selecciona entre H, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{3-6}$cicloalquilo, y $-C_{0-1}$alquilenarilo. Los grupos R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente entre H, $-C_{1-4}$alquilo, y $-C_{0-1}$alquilenarilo. En otra realización particular, R^2 es $-C_{0-5}$alquilen-OR^{2b}, más particularmente $-C_{0-3}$alquilen-OR^{2b}. En las realizaciones ejemplares, y R^{2b} es H o $-C_{1-6}$alquilo, por ejemplo R^2 puede ser $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-OCH_3$.

Cada alquilo y cada arilo en R^2 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor. Se entiende que cuando se hace referencia al "alquilo" en R^2, el término incluye todos los grupos alquilo que pueden estar presentes en las porciones R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d}. Además, el arilo y heteroarilo en R^2, por ejemplo en $-C_{0-3}$alquilenarilo o $-C_{0-3}$alquilenheteroarilo, se pueden sustituir con entre 1 y 3 grupos -OH, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{2-4}$alquenilo, $-C_{2-4}$alquinilo, -CN, halo, $-O-C_{1-6}$alquilo, $-S-C_{1-6}$alquilo, $-S(O)-C_{1-6}$alquilo, $-S(O)_2-C_{1-4}$alquilo, -fenilo, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$alquilo, o $-N(C_{1-6}alquil)_2$. Además, cada uno de lo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados se puede sustituir con entre 1 y 5 átomos de carbono. Se entiende que cuando se hace referencia al "arilo" o "heteroarilo" en R^2, el término incluye todos los grupos arilo y heteroarilo que pueden estar

presentes en las porciones R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d}.

R^3 se selecciona entre -C_{1-10}alquilo, -C_{2-10}alquenilo, -C_{3-10}alquinilo, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{2-3}alquenilene-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{2-3}alquinilene-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-5}alquilen-NR^{3a}-C_{0-5}alquilen-R^{3b}, -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-R^{3b}, -C_{0-5}alquilen-S-C_{1-5}alquilen-R^{3b}, y -C_{0-3}alquilenarilo. El grupo R^{3a} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, o -C_{0-3}alquilenarilo (por ejemplo, -C_{0-1}alquilenarilo tal como fenilo y bencilo). El grupo R^{3b} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, o arilo (tal como fenilo).

Además, cada alquilo y cada arilo en R^3 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor, donde el término "alquilo" incluye grupos alquileno divalentes tales como aquellos presentes en -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo y -C_{0-3}alquilenarilo, por ejemplo. Cada arilo en R^3, por ejemplo en -C_{0-3}alquilenarilo o arilo, se puede sustituir con entre 1 y 3 grupos -OH, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, -S-C_{1-6}alquilo, -S(O)-C_{1-6}alquilo, -$S(O)_2$-C_{1-4}alquilo, -fenilo, -NO_2, -NH_2, -NH-C_{1-6}alquilo, o -$N(C_{1-6}alquil)_2$. Además, cada uno de lo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados se puede sustituir con entre 1 y 5 átomos de carbono. Se entiende que cuando se hace referencia a "cada grupo alquilo" y "cada grupo arilo" en R^3, los términos también incluyen todos los grupos alquilo y arilo que pueden estar presentes en las porciones R^{3a} y R^{3b}.

En una realización, R^3 es -C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 7 átomos de flúor tal como -CF_3. En otra realización, R^3 es -C_{2-7}alquilo; y en aun otra realización, R^3 es -C_{2-5}alquilo, los ejemplos del cual incluyen, -CH_2CH_3, -$(CH_2)_2CH_3$, y -$(CH_2)_3CH_3$.

En otra realización, R^3 es -C_{2-10}alquenilo tal como -$CH_2CH{=}CHCH_3$. En

aun otra realización, R^3 es -C_{3-10}alquinilo tal como -$CH_2C{\equiv}CCH_3$.

En otra realización, R^3 es -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo tal como -ciclopropilo, -CH_2-ciclopropilo, ciclopentilo, -CH_2-ciclopentilo, -$(CH_2)_2$-ciclopentilo, y -CH_2-ciclohexilo. En una realización particular, R^3 es -C_{0-1}alquilen-C_{3-5}cicloalquilo. En una realización, R^3 es -C_{2-3}alquenilen-C_{3-7}cicloalquilo tal como -CH_2CH=CH-ciclopentilo; y en otra realización, R^3 es -C_{2-3}alquinilen-C_{3-7}cicloalquilo tal como -$CH_2C{\equiv}C$-ciclopentilo.

En aun otra realización, R^3 es -C_{0-5}alquilen-NR^{3a}-C_{0-5}alquilen-R^{3b}. En una realización particular, R^{3a} es H y R^{3b} es -C_{1-6}alquilo. Los ejemplos de tales grupos R^3 incluyen -$NHCH_2CH_3$, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NH(CH_2)_2CH_3$, -$NH(CH_2)_3CH_3$, -$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, -$NH(CH_2)_4CH_3$, y -$NH(CH_2)_5CH_3$.

En una realización, R^3 es -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-R^{3b}. En una realización particular, R^{3b} se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo y arilo. Los ejemplos de tales grupos R^3 incluyen -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$O(CH_2)_2CH_3$, -$O(CH_2)_3CH_3$, -$OCH_2CH(CH_3)_2$, -O-fenilo, y -O-bencilo. En otra realización, R^3 es -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-R^{3b}, donde R^{3b} es -C_{1-6}alquilo, y en otra realización, R^3 es -O-C_{1-5}alquilo.

En otra realización, R^3 es -C_{0-5}alquilen-S-C_{1-5}alquilen-R^{3b}, y en una realización particular R^{3b} es H, tal como cuando R^3 es -CH_2-S-CH_2CH_3. En otra realización, R^3 es -C_{0-3}alquilenarilo, tal como fenilo, bencilo, y -$(CH_2)_2$-fenilo.

En una realización de interés particular, R^3 es -C_{1-10}alquilo o -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-R^{3b}, donde R^{3b} es H; y en una realización específica, R^3 se selecciona entre -C_{2-5}alquilo y -C_1alquilen-O-C_{1-5}alquilen-H.

X es -C_{1-12}alquilen-, donde al menos una porción -CH_2- en el alquileno se reemplaza con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-. Por lo tanto X puede

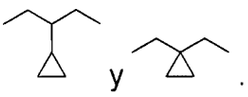
ser -C_1alquilen-, -C_1alquilen-, -C_2alquilen-, -C_3alquilen-, -C_4alquilen-, -C_5alquilen-, -C_6alquilen-, -C_7alquilen-, -C_8alquileno, -C_9alquilen-, -C_{10}alquilen-, -C_{11}alquilen-, y -C_{12}alquilen-, con al menos una porción -CH_2- reemplazada. R^{4a} se selecciona entre H, -OH, y -C_{1-4}alquilo. En una realización, R^{4a} es H.

Cada átomo de carbono en el grupo -C_{1-12}alquilen- se puede sustituir con uno o más grupos R^{4b}. R^{4b} se selecciona entre -C_{0-5}alquilen-$COOR^{4c}$, -C_{1-6}alquilo, -C_{0-1}alquilen-$CONH_2$, -C_{1-2}alquilen-OH, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, 1H-indol-3-ilo, bencilo, y hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -C_{1-4}alquilo. En una realización, los átomos de carbono en -C_{1-12}alquilen- se sustituyen con grupos R^{4b}. En otra realización, 1 o 2 átomos de carbono se sustituyen con uno o dos grupos R^{4b}. En otra realización, un átomo de carbono se sustituye con un grupo R^{4b}. En una realización particular, R^{4b} es -COOH, bencilo, o -C_{1-6}alquilo, incluyendo grupo -C_{1-3}alquilo tales como -CH_3 y -$CH(CH_3)_2$.

Además, una porción -CH_2- en X se puede reemplazar con un grupo seleccionado entre -C_{4-8}cicloalquilen-, -CR^{4d}=CH-, y -CH=CR^{4d}-. R^{4d} se selecciona entre -CH_2-tiofeno y fenilo. En una realización, ninguna de las porciones -CH_2- se reemplazan de ese modo. En otra realización, una porción -CH_2- se reemplaza con -C_{4-8}cicloalquilen-, por ejemplo, ciclohexileno. En otra realización, una porción -CH_2- se reemplaza con -CH=CR^{4d}-, donde R^{4d} es -CH_2-tiofeno tal como -CH_2-tiofen-2-ilo.

Cada alquilo y cada arilo en R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d}, se puede sustituir con entre 1 y 7 átomos de flúor, y el término "alquilo" incluye grupos alquileno divalentes tal como aquellos presentes en -C_{0-5}alquilen-$COOR^{4c}$, por ejemplo. Se debe notar que el grupo R^{4b}, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, incluye un C_{3-7}cicloalquilo unido a la cadena X -C_{1-12}alquilen- mediante una unión así como

también un C_{3-7}cicloalquilo que se une directamente a la cadena, como se ilustra a continuación:

 y .

En una realización, una a cuatro porciones $-CH_2-$ se reemplazan. En otra realización, una porción $-CH_2-$ se reemplaza, los ejemplos del cual incluyen: -C(O)NH- y $-CH_2$-NHC(O)-. En una realización, X es $-C_{2-11}$alquilen- y 1, 2, o 3 porciones $-CH_2-$ se reemplazan con una poción $-NR^{4a}$-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-. En otra realización, X es $-C_{2-5}$alquilen-, donde 1 o 2 porciones $-CH_2-$ se reemplazan. Cuando más de una porción $-CH_2-$ en C_{1-12}alquileno se reemplaza con una porción $-NR^{4a}$-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, las porciones reemplazadas pueden ser contiguas o no contiguas. Los grupos X ejemplares incluyen los siguientes, los cuales ilustran, los ejemplos donde una o más porciones $-CH_2-$ se reemplazan con porciones $-NR^{4a}$-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, los ejemplos donde las porciones $-CH_2-$ se reemplazan con un grupo seleccionado entre $-C_{4-8}$cicloalquilen-, $-CR^{4d}$=CH-, y -CH=CR^{4d}-, así como también los ejemplos donde los átomos de carbono en el grupo $-C_{1-12}$alquilen- se sustituyen con uno o más grupos R^{4b}:

C_1alquileno con una porción $-CH_2-$ reemplazada:

-C(O)NH-

-NHC(O)-

C_2alquileno con una porción $-CH_2-$ reemplazada:

$-CH_2$-NHC(O)-

-C(O)NH-CH_2-

$-CH_2$-C(O)NH-

$-CH[CH(CH_3)_2]$-C(O)NH-

C_2alquileno con dos porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

-C(O)NH-NHC(O)-

-CH=C(-CH_2-2-tiofen)-C(O)NH-

C_3alquileno con una porción $-CH_2-$ reemplazada:

-$(CH_2)_2$-NHC(O)-

-$CH(CH_3)$-CH_2-NHC(O)-

-$CH[CH(CH_3)_2]$-CH_2-NHC(O)-

-CH(COOH)-CH_2-NHC(O)-

-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-

C_3alquileno con dos porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-

C_4alquileno con una porción $-CH_2-$ reemplazada:

-$(CH_2)_3$-NHC(O)-

-C(O)NH-CH_2-CH(COOH)-CH_2-

C_4alquileno con dos porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-

-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-C(O)NH-

-CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-

C_4alquileno con tres porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

-CH_2-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

-CH_2-N(OH)C(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

C_5alquileno con dos porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

-CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-

-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-

-C(O)NH-$(CH_2)_2$-C(O)N(OH)-CH_2-

-C(O)NH-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-

-CH(COOH)-CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-

-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

C_6alquileno con dos porciones -CH_2- reemplazadas:

-C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-

-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-

-C(O)NH-$(CH_2)_3$-CH(COOH)-NHC(O)-

C_6alquileno con tres porciones -CH_2- reemplazadas:

-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-

C_6alquileno con cuatro porciones -CH_2- reemplazadas:

-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

C_7alquileno con dos porciones -CH_2- reemplazadas:

-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_4$-NHC(O)-

-C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-

C_7alquileno con tres porciones -CH_2- reemplazadas:

-CH[$CH(CH_3)_2$]-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-

C_7alquileno con cuatro porciones -CH_2- reemplazadas:

-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

-CH_2-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

C_8alquileno con tres porciones -CH_2- reemplazadas:

-C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-

C_8alquileno con cuatro porciones -CH_2- reemplazadas:

-C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

C_9alquileno con dos porciones -CH_2- reemplazadas:

-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_6$-NHC(O)-

C_9alquileno con cuatro porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_4-NHC(O)$-ciclohexilen-$NHC(O)-$

C_{10}alquileno con cuatro porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

$-C(O)NH-(CH_2)_6-NHC(O)$-ciclohexilen-$NHC(O)-$

C_{11}alquileno con tres porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

$-CH(CH(CH_3)_2)-C(O)NH-(CH_2)_6-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$

C_{11}alquileno con cuatro porciones $-CH_2-$ reemplazadas:

$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_6-NHC(O)$-ciclohexilen-$NHC(O)-$

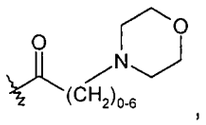
En una realización particular, X es $-C(O)NH-$ o $-CH_2-NHC(O)-$.

R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$alquilen-SR^{5a}, $-C_{0-3}$alquilen-$C(O)NR^{5b}R^{5c}$, $-C_{0-3}$alquilen-$NR^{5b}-C(O)R^{5d}$, $-NH-C_{0-1}$alquilen-$P(O)(OR^{5e})_2$, $-C_{0-3}$alquilen-$P(O)OR^{5e}R^{5f}$, $-C_{0-2}$alquilen-$CHR^{5g}-COOH$, $-C_{0-3}$alquilen-$C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$, y $-C_{0-3}$alquilen-$S-SR^{5j}$. Cada alquilo y cada arilo en R^5 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor, donde el término "alquilo" incluye grupos alquileno divalentes tal como aquellos presentes en $-C_{0-3}$alquilen-SR^{5a} y $-C_{0-3}$alquilen-$P(O)OR^{5e}R^{5f}$, por ejemplo. Cada arilo y heteroarilo en R^5 se puede sustituir con entre 1 y 3 grupos -OH, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{2-4}$alquenilo, $-C_{2-4}$alquinilo, -CN, halo, $-O-C_{1-6}$alquilo, $-S-C_{1-6}$alquilo, $-S(O)-C_{1-6}$alquilo, $-S(O)_2-C_{1-4}$alquilo, -fenilo, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$alquilo, o $-N(C_{1-6}alquil)_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados se puede sustituir con entre 1 y 5 átomos de carbono. Se entiende que cuando se hace referencia a "cada grupo alquilo," " cada grupo arilo" y "cada grupo heteroarilo" en R^5, los términos también incluyen todos los grupos alquilo, arilo y heteroarilo que pueden estar presentes en las porciones R^{5a-5j}, R^{5aa}, R^{5ab}, R^{5ba}, R^{5bb}, R^{5bc}, R^{5ca}, R^{5da}, R^{5db}, R^{5ea}, R^{5eb}, R^{5ec}, R^{5fa}, y R^{5fb}.

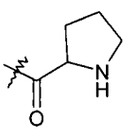
En una realización, R^5 es -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}. R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}. El grupo R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, -C_{0-6}alquilenheteroarilo, -C_{0-6}alquilenmorfolina, -C_{0-6}alquilenpiperazin-CH_3, -$CH[N(R^{5ab})_2]$-aa donde aa es una cadena lateral de aminoácido, -2-pirrolidina, -C_{0-6}alquilen-OR^{5ab}, -O-C_{0-6}alquilenarilo, -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{1-6}alquilo, -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{0-6}alquilenarilo, o -O-C_{1-2}alquilen-OC(O)O-C_{1-6}alquilo. El grupo R^{5ab} es H o -C_{1-6}alquilo. En una realización específica, R^{5a} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -SH o -CH_2SH. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo. Los grupos -C_{1-6}alquilo ejemplares incluyen -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, y -$CH_2CH(CH_3)_2$. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen -$SC(O)CH_3$, -$CH_2SC(O)CH_3$, -$CH_2SC(O)CH_2CH_3$, -$CH_2SC(O)CH(CH_3)_2$ y -$CH_2SC(O)C(CH_3)_3$, y -$CH_2SC(O)CH_2CH(CH_3)_2$. En una realización, R^{5a} se selecciona entre H y -C(O)-C_{1-6}alquilo.

En una realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{0-6}alquileno -C_{3-7}cicloalquilo. Los grupos C_{3-7}cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopentilo y ciclohexilo. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen -$CH_2SC(O)$-ciclopentilo, -$CH_2SC(O)$-ciclohexilo, y -$CH_2SC(O)$-CH_2-ciclopentilo. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{0-6}alquilenarilo. En una realización específica, el arilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes tales como -O-C_{1-6}alquilo. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo y -fenil-OCH_3. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen -$CH_2SC(O)$-fenilo y -$CH_2SC(O)$-fenil-OCH_3.
En aun otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{0-6}alquilenheteroarilo. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen furanilo, tienilo y piridinilo. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen: -$CH_2SC(O)$-2-piridina, -$CH_2SC(O)$-3-piridina, y -$CH_2SC(O)$-4-piridina. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-

R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{0-6}alquilenmorfolina:



más particularmente, -C_{1-3}alquilenmorfolina. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen -CH_2S-C(O)CH_2-morfolina y -CH_2S-C(O)$(CH_2)_2$-morfolina. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{0-6}alquilenpiperazin-CH_3. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen -CH_2S-C(O)$(CH_2)_2$-piperazin-CH_3. En una realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -CH[N(R^{5ab})$_2$]-aa donde aa es una cadena lateral de aminoácido. Por ejemplo, la cadena lateral de aminoácido puede ser -$CH(CH_3)_2$, la cadena lateral valina. Por lo tanto, un ejemplo de R^5 es -CH_2S-C(O)$CH(NH_2)$-$CH(CH_3)_2$. En aun otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -2-pirrolidina:



Por lo tanto, un ejemplo de R^5 es -CH_2S-C(O)-2-pirrolidina.

En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{0-6}alquilen-OR^{5ab}. En una realización, R^{5ab} es H, de manera tal que R^{5a} es -C(O)-C_{0-6}alquilen-OH. En otra realización, R^{5ab} es -C_{1-6}alquilo, de manera tal que R^{5a} es -C(O)-C_{0-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo, por ejemplo, R^5 puede ser -CH_2SC(O)-O-CH_2CH_3.

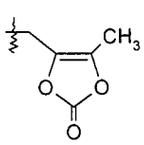
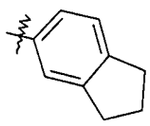
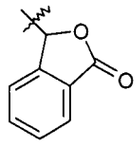
En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -O-C_{0-6}alquilenarilo. En aun otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{1-6}alquilo y en otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{0-6}alquilenarilo. En aun otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -O-C_{1-2}alquilen-OC(O)O-C_{1-6}alquilo, por ejemplo, R^5 may be -CH_2SC(O)OCH(CH_3)-OC(O)O-$CH(CH_3)_2$.

En una realización, R^5 es -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$. La porción R^{5b} es H, -OH, -$OC(O)R^{5ba}$, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, o -$OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$. R^{5ba} es H, -C_{1-6}alquilo, arilo, -OCH_2-arilo (por ejemplo, -OCH_2-fenilo), -CH_2O-arilo (por ejemplo, -CH_2O-fenilo), o -$NR^{5bb}R^{5bc}$. Las porciones R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo. En una realización, R^{5b} es -OH o -$OC(O)R^{5ba}$, donde -R^{5ba} es -C_{1-6}alquilo. R^{5c} es H, -C_{1-6}alquilo, o -C(O)-R^{5ca}. R^{5ca} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, arilo, o heteroarilo. En una realización particular, R^{5c} es H. En otra realización, R^{5b} es -OH y R^{5c} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -C(O)NH(OH) o -CH_2C(O)NH(OH). En otra realización, R^{5b} es -$OC(O)R^{5ba}$, donde -R^{5ba} es -C_{1-6}alquilo, y R^{5c} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -C(O)N[$OC(O)CH_3$]H o -C(O)N[$OC(O)C(CH_3)_3$]H. En aun otra realización, ambos R^{5b} y R^{5c} son H, por ejemplo, R^5 puede ser -$C(O)NH_2$. En otra realización, R^{5b} es -CH_2COOH y R^{5c} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -C(O)N(CH_2COOH)H. En aun otra realización, R^{5b} es -$OC(O)R^{5ba}$, donde -R^{5ba} es -O-CH_2-arilo o -CH_2-O-arilo, por ejemplo, R^{5b} puede ser -$OC(O)OCH_2$-fenilo o -$OC(O)CH_2$-O-fenilo, y R^{5c} es H. Por lo tanto, los ejemplos de R^5 incluyen -CH_2-C(O)NH[$OC(O)OCH_2$-fenilo] y -CH_2-C(O)N[OC(O)-CH_2O-fenil]H. En otra realización, R^{5b} es -$OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$, donde R^{5bb} y R^{5bc} son ambos -C_{1-4}alquilo, por ejemplo, R^{5b} puede ser -O-C(S)N(CH_3)$_2$. En otra realización, R^{5b} es -$OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$ y R^{5c} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -CH_2-C(O)N[OC(S)N(CH_3)$_2$]H.

En una realización, R^5 es -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}. R^{5d} es H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -$NR^{5da}R^{5db}$, -CH_2SH, o -O-C_{1-6}alquilo. Las porciones R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo. En otra realización, R^{5b} es -OH y R^{5d} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -CH_2-

N(OH)C(O)H. En otra realización, R^{5b} es -OH y R^{5d} es -C_{1-4}alquilo, por ejemplo, R^5 puede ser -CH_2-N(OH)C(O)CH_3. En otra realización, R^{5b} es H y R^{5d} es -CH_2SH, por ejemplo, R^5 puede ser -NHC(O)CH_2SH o -CH_2NHC(O)-CH_2SH.

En aun otra realización, R^5 es -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)(OR^{5e})$_2$. La porción R^{5e} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(CH_3)$-O-C(O)R^{5ea},

El grupo R^{5ea} es -O-C_{1-6}alquilo, -O-C_{3-7}cicloalquilo, -$NR^{5eb}R^{5ec}$, o -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$. R^{5eb} y R^{5ec} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-4}alquilo, y -C_{1-3}alquilenarilo (por ejemplo, bencilo). R^{5eb} y R^{5ec} también se pueden tomar juntos para formar -$(CH_2)_{3-6}$-. En una realización, R^{5e} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -NH-CH_2-P(O)$(OH)_2$.

En una realización, R^5 es -C_{0-3}alquilen-P(O)$OR^{5e}R^{5f}$. La porción R^{5f} es H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilen-$NR^{5fa}R^{5fb}$, o -C_{1-3}alquilen(aril)-C_{0-3}alquilen-$NR^{5fa}R^{5fb}$. Los grupos R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo. En una realización, R^{5e} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -C_{0-3}alquilen-P(O)(OH)R^{5f}.

En una realización, R^5 es -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH. La porción R^{5g} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, o -CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3. En una realización, R^{5g} es -CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3, por ejemplo, R^5 puede ser -CH_2-C[CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3]H-COOH. En otra realización, R^{5g} es H, por ejemplo, R^5 puede ser -CH_2COOH.

En una realización, R^5 es -C_{0-3}alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH. La porción R^{5h} es H o -C_{1-4}alquilo. La porción R^{5i} es H, -C_{1-4}alquilo, o -C_{0-}

$_3$alquilenarilo. En una realización, R^{5h} es H y R^{5i} es -C_{0-3}alquilenarilo, y el arilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes tales como -OH, por ejemplo, R^5 puede ser -C(O)NH-CH(CH_2-fenil-OH)(COOH).

En otra realización, R^5 es -C_{0-3}alquilen-S-SR^{5j}, y R^{5j} se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, arilo, y -CH_2CH(NH_2)COOH. Los ejemplos de tales grupos R^5 incluyen -C_{0-3}alquilen-S-S-CH_3, -C_{0-3}alquilen-S-S-fenilo, y -C_{0-3}alquilen-S-S-CH_2CH(NH_2)-COOH.

R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -$CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo. En una realización particular, R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo. Cada alquilo y cada arilo en R^6 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor, donde el término "alquilo" incluye grupos alquileno divalentes tal como aquellos presentes en -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, por ejemplo. Además, cada arilo y heteroarilo en R^6 se puede sustituir con entre 1 y 3 grupos -OH, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, -S-C_{1-6}alquilo, -S(O)-C_{1-6}alquilo, -S$(O)_2$-C_{1-4}alquilo, -fenilo, -NO_2, -NH_2, -NH-C_{1-6}alquilo, o -N(C_{1-6}alquil)$_2$. Además, cada uno de lo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados se puede sustituir con entre 1 y 5 átomos de carbono.

En una realización, R^6 es -C_{1-6}alquilo, por ejemplo, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$(CH_2)_2CH_3$, -$(CH_2)_3CH_3$, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, o -$(CH_2)_4CH_3$. Como se muestra precedentemente, cada alquilo en R^6 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor. Los ejemplos de tales grupos R^6 sustituidos con flúor incluyen -$(CH_2)_2CF_3$ y -$(CH_2)_3CF_3$.

En otra realización, R^6 es $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$. En aun otra realización, R^6 es $-C_{1-6}$alquilen-O-C_{1-6}alquilo, por ejemplo, $-OCH_3$ y $-CH_2OCH_3$.

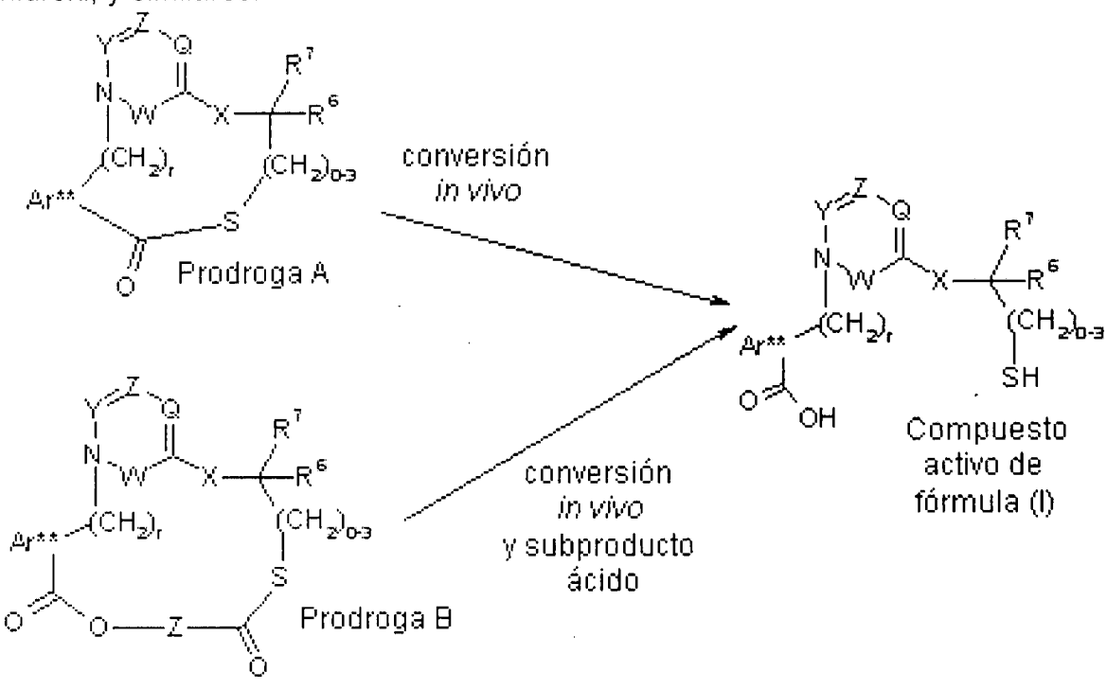
En una realización, R^6 es $-C_{0-3}$alquilenarilo, por ejemplo, fenilo, bencilo, $-CH_2$-bifenilo, $-(CH_2)_2$-fenilo y $-CH_2$-naftalen-1-ilo. El arilo se puede sustituir con entre 1 y 3 sustituyentes. Por lo tanto, otros ejemplos de R^6 incluyen grupos monosustituidos tales como, metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, fluorofenilo, bromobencilo, iodobencilo, -bencil-CF_3, 2-trifluorometil-bencilo, -bencil-CN, y -bencil-NO_2; y grupos disustituidos tales como di-clorobencilo y di-fluorobencilo. Cada arilo también se puede sustituir con entre 1 y 7 átomos de flúor. Por lo tanto, otros ejemplos de R^6 incluyen penta-fluorobencilo.

En una realización, R^6 es $-C_{0-3}$alquilenheteroarilo, por ejemplo, $-CH_2$-piridilo, $-CH_2$-furanilo, $-CH_2$-tienilo, y $-CH_2$-tiofenilo. En otra realización, R^6 es $-C_{0-3}$alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, por ejemplo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclopentilo, $-CH_2$-ciclopentilo, -ciclohexilo, y $-CH_2$-ciclohexilo.

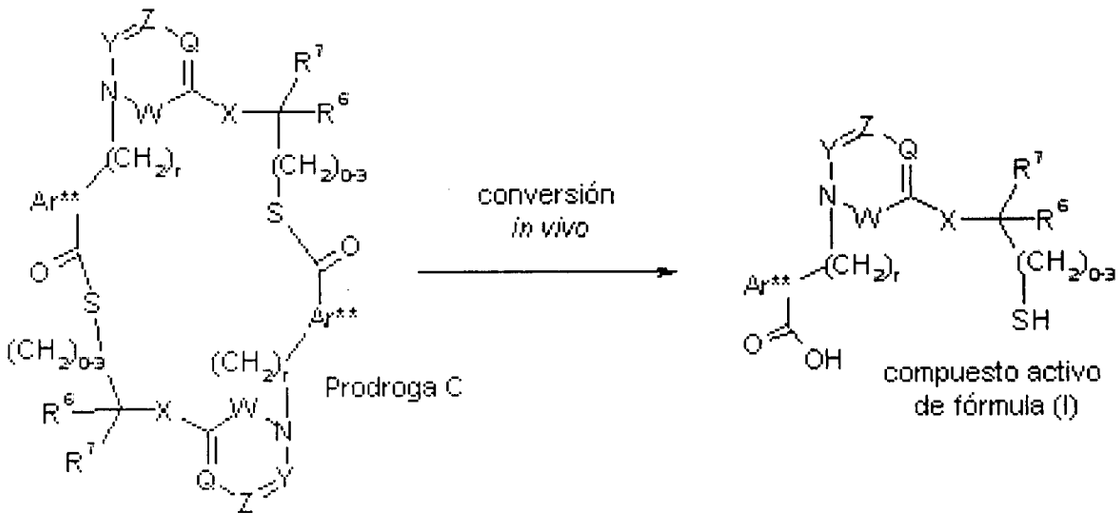
R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar $-C_{3-8}$cicloalquilo. En una realización, R^7 es H. En otra realización, R^7 se toma junto con R^6 para formar $-C_{3-8}$cicloalquilo, por ejemplo ciclopentilo.

Una realización particular de la invención provee un compuesto activo de fórmula I donde Ar**-COOH representa Ar-R^1 y R^5 es $-C_{0-3}$alquilen-SH. Una prodroga correspondiente (prodroga A) puede contener una unión tioéster, la cual se puede clivar *in vivo* para formar las porciones -COOH (R^1) y $-C_{0-3}$alquilen-SH (R^5). Otra prodroga correspondiente (prodroga B, donde Z es $-C_{1-6}$alquileno, opcionalmente sustituido una o más porciones tal como hidroxilo, fenilo, carboxilo, y similares), contiene tanto un grupo éster como un grupo tioéster, el cual se puede clivar de manera similar *in vivo*, pero el cual también

libera un ácido fisiológicamente aceptable tal como ácido α-hidroxi (Z es -CH_2-), ácido β-hidroxi (Z es -$(CH_2)_2$-), ácido *(R)*-2-hidroxipropiónico o láctico (Z es -$CH(CH_3)$-), ácido *(R)*-hidroxifenilacético o mandélico (Z es -CH(fenil)-), ácido salicílico (Z es -fenilen-), ácido 2,3-dihidroxisuccínico o tartárico (Z es -$CH[CH(OH)(COOH)]$-), ácido cítrico (Z es -$C[CH_2COOH]_2$-), ácidos bis o tris hidroxi, y similares.

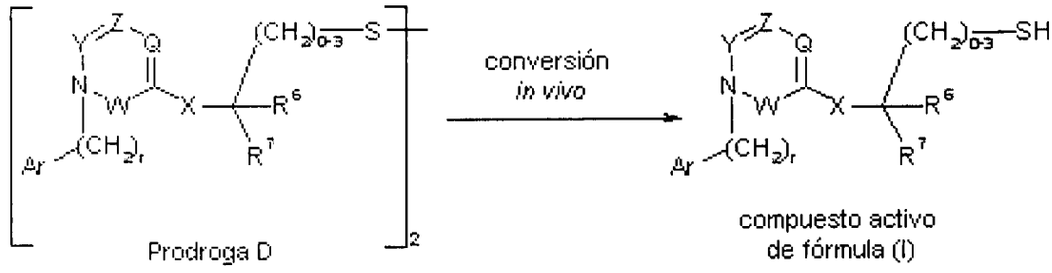


Aun otra prodroga correspondiente (prodroga C) es una forma dimérica de la prodroga A, de modo que contiene dos uniones tioéster, las cuales se pueden clivar *in vivo* para formar dos porciones activas, cada una conteniendo las porciones -COOH (R^1) y -C_{0-3}alquilen-SH (R^5).



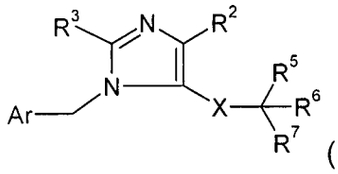
Los ejemplos de prodroga A y C se describen en el Ejemplo 33.

Otra realización de la invención provee un compuesto activo de fórmula I donde R^5 es -C_{0-3}alquilen-SH, y la prodroga (prodroga D) es una forma dimérica del compuesto:



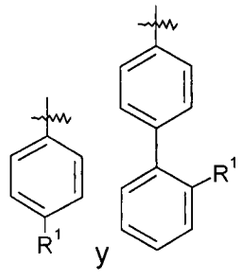
Un ejemplo de prodroga D es la forma dimérica del compuesto de Ejemplo 19(c). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{56}H_{66}F_2N_6O_8S_2$, 1053,44; encontrado 1053,6.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie cuya realización es la fórmula IIa:



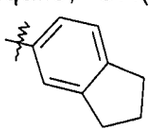
(IIa)

donde Ar, R^{2-3}, X, y R^{5-7} son como se definen para la fórmula I; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo. En una realización particular, Ar se selecciona entre:



y

R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -O-$CH(R^{1e})$-COOH, y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}$, o



;

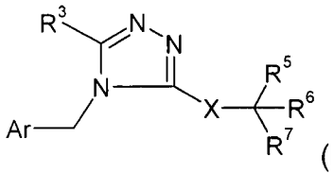
R^{1aa} es -O-C_{1-6}alquilo o -O-C_{3-7}cicloalquilo; R^{1b} es R^{1c}; R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo; R^{1d} es H, -$C(O)R^{1c}$, o -$C(O)NHR^{1c}$; R^{1e} es -C_{1-4}alquilo; R^2 se selecciona entre H, halo, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-5}alquilen-OR^{2b}; donde R^{2b} se selecciona entre H y -C_{1-6}alquilo; R^3 se selecciona entre -C_{1-10}alquilo y -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-C_{1-6}alquilo; X es -C_{1-11}alquilen-, donde 1 a 4 -CH_2- porciones en el alquileno se reemplazan con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H y -OH; R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5b}R^{5c}$, -NH-C_{0-1}alquilen-$P(O)(OR^{5e})_2$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH y -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5h}$-CHR^{5i}-COOH; R^{5a} es H o -$C(O)$-R^{5aa}; R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, o

-C_{0-6}alquilenmorfolina; R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH_2COOH, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es -OCH_2-arilo o -CH_2O-arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente -C_{1-4}alquilo; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es -CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3; R^{5h} es H; y R^{5i} es -C_{0-3}alquilenarilo; R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar -ciclopentilo. En una realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R^{1-3} y R^{5-6}, cada átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R^{1-3}, R^{4a-4d}, y R^{5-6} se sustituyen opcionalmente como se define para la fórmula I. En aun otra realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R^1 y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -C_{1-6}alquilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, y -NO_2, donde cada alquilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono; cada átomo de carbono en X se sustituye opcionalmente con un grupo R^{4b} y una porción -CH_2- en X se puede reemplazar con un grupo seleccionado entre -C_{4-8}cicloalquilen-, -CR^{4d}=CH-, y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} es -C_{0-5}alquilen-$COOR^{4c}$ o bencilo; R^{4c} es H; y R^{4d} es -CH_2-tiofeno; y cada alquilo y cada arilo en R^1 y R^6 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor. En aun otra realización, un anillo en Ar se sustituye con 1 o 2 átomos de flúor.

En una realización particular de compuestos de fórmula IIa, R^1 se selecciona entre -COOH, -CO(O)(C_{1-6}alquilo), -$NHSO_2$(C_{1-6}alquilo), y -SO_2NH[-C(O)(C_{1-6}alquil)]; R^2 se selecciona entre H, halo, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo y -C_{0-5}alquilen-OH; R^3 es -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-C_{1-6}alquilo; X es -C_{1-11}alquilen-, donde 1 a 4 -CH_2- porciones en el alquileno se reemplazan con -NHC(O)- o -C(O)NH-; R^5 es -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} o -C_{0-3}alquilen-C(O)NH(OH); R^{5a}

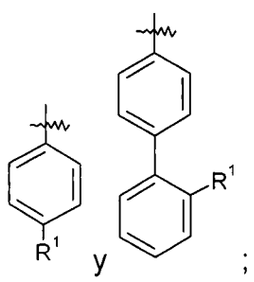
es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, o -C_{0-6}alquilenmorfolina; R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y R^7 es H. En una realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R^1 y R^6 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2 grupos halo; y cada alquilo y cada arilo en R^1 y R^6 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor. En aun otra realización, un anillo en Ar se sustituye con 1 o 2 átomos de flúor. En una realización particular, X es -C_{1-5}alquilen-, y en otra realización, X se selecciona entre -C(O)NH- y -CH_2-NHC(O)-.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie cuya realización es la fórmula IIIa:



(IIIa)

donde Ar, R^3, X, y R^{5-7} son como se define para la fórmula I; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo. En una realización particular, Ar se selecciona entre:

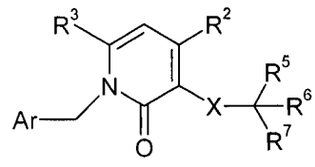


;

R^1 es -$COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o -C_{1-6}alquilo; R^3 es -C_{1-10}alquilo; X es -CH_2-NHC(O)-; R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} y -C_{0-3}alquilen-C(O)N(OH)H; R^{5a} es H o -C(O)C_{1-6}alquilo; R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo y -C_{0-3}alquilenarilo; y R^7 es H. En una realización, cada anillo en Ar y el arilo en R^6, el átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R^1, R^3, y R^{5-6} se

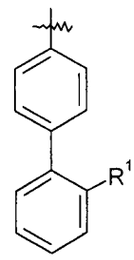
sustituyen opcionalmente como se define para la fórmula I.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie cuya realización es la fórmula IVa:



(IVa)

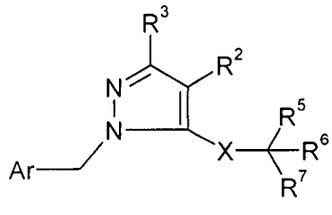
donde Ar, R^{2-3}, X, y R^{5-7} son como se define para la fórmula I; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo. En una realización particular, Ar es:



;

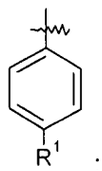
R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-C_{1-6}$alquilo; R^2 es H; R^3 es $-C_{1-10}$alquilo; X es $-CH_2-NHC(O)-$; R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$alquilen-SR^{5a} y $-C_{0-3}$alquilen-$C(O)N(OH)H$; R^{5a} es H o $-C(O)C_{1-6}$alquilo; R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$alquilo y $-C_{0-3}$alquilenarilo; y R^7 es H. En una realización, cada anillo en Ar y el arilo en R^6, el átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R^1, R^3, y R^{5-6} se sustituyen opcionalmente como se define para la fórmula I.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie cuya realización es la fórmula Va:



(Va)

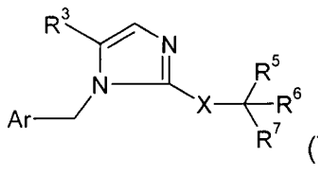
donde Ar, R^{2-3}, X, y R^{5-7} son como se define para la fórmula I; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo. En una realización particular, Ar es:



;

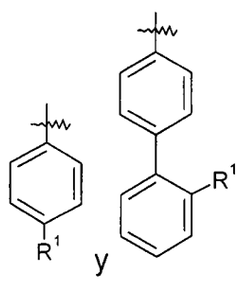
R^1 es -$COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o -C_{1-6}alquilo; R^2 es H; R^3 es -C_{1-10}alquilo; X es -C(O)NH-; R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} y -C_{0-3}alquilen-C(O)N(OH)H; R^{5a} es H o -$C(O)C_{1-6}$alquilo; R^6 es -C_{0-3}alquilenarilo; y R^7 es H. En una realización, el anillo en Ar y el arilo en R^6, y cada alquilo y cada arilo en R^1, R^3, y R^{5-6} se sustituyen opcionalmente como se define para la fórmula I.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie cuya realización es la fórmula VIa:



(VIa)

donde Ar, R^3, X, y R^{5-7} son como se define para la fórmula I; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo. En una realización particular, Ar se selecciona entre:

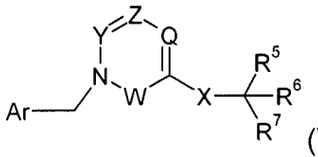


y

R^1 es -$COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o -C_{1-6}alquilo; R^3 es -C_{1-10}alquilo; X es -C(O)NH- o -CH_2-NHC(O)-; R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} y -C_{0-3}alquilen-C(O)N(OH)H; R^{5a} es H o -$C(O)C_{1-6}$alquilo; R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo y -C_{0-3}alquilenarilo; y R^7 es H. En una realización, cada anillo en Ar y el arilo en R^6, el átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R^1, R^3, y

R^{5-6} se sustituyen opcionalmente como se define para la fórmula I.

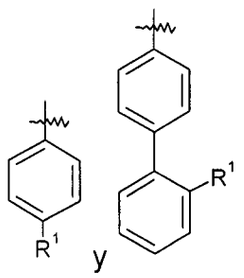
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie cuya realización es la fórmula VII:



(VII)

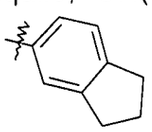
donde Y es -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -C(R^2)- y W es una unión; Y es -N-, Z es -C(R^3)-, Q es -C(R^2)- y W es una unión; Y es -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión; o Y es -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -C(R^2)- y W es -C(O)-; y R^{2-3}, Ar, X, y R^{5-7} son como se define para la fórmula I; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

En otra realización particular, Ar se selecciona entre:



y

R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -O-CH(R^{1e})-COOH, y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -CH(C_{1-4}alquil)$OC(O)R^{1aa}$, o



;

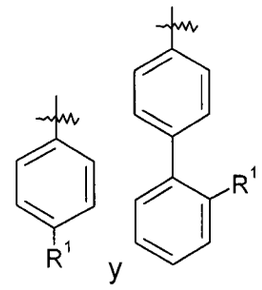
R^{1aa} es -O-C_{1-6}alquilo o -O-C_{3-7}cicloalquilo; R^{1b} es R^{1c}; R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo; R^{1d} es H, -$C(O)R^{1c}$, o -$C(O)NHR^{1c}$; R^{1e} es -C_{1-4}alquilo; R^2 se selecciona entre H, halo, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-5}alquilen-OR^{2b}; donde R^{2b} se selecciona entre H y -C_{1-6}alquilo; R^3 se selecciona entre -C_{1-}

$_{10}$alquilo y -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-R^{3b}; donde R^{3b} es -C_{1-6}alquilo; X es -C_{1-11}alquilen-, donde 1 a 4 -CH_2- porciones en el alquileno se reemplazan con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H y -OH; R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH y -C_{0-3}alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, o -C_{0-6}alquilenmorfolina; R^{5b} es H, -OH, -$OC(O)R^{5ba}$, -CH_2COOH, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es -OCH_2-arilo o -CH_2O-arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente -C_{1-4}alquilo; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es -CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3; R^{5h} es H; y R^{5i} es -C_{0-3}alquilenarilo; R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar -C_{3-8}cicloalquilo. En una realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R^{1-3} y R^{5-6}, cada átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R^{1-3}, R^{4a-4d}, y R^{5-6} se sustituyen opcionalmente como se define para la fórmula I. En aun otra realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R^1 y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -C_{1-6}alquilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, y -NO_2, donde cada alquilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono; cada átomo de carbono en X se sustituye opcionalmente con un grupo R^{4b} y una porción -CH_2- en X se puede reemplazar con un grupo seleccionado entre -C_{4-8}cicloalquilen-, -CR^{4d}=CH-, y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} es -C_{0-5}alquilen-$COOR^{4c}$ o bencilo; R^{4c} es H; y R^{4d} es -CH_2-tiofeno; y cada alquilo y cada arilo en R^1 y R^6 se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En otra realización particular, X se selecciona entre el grupo: -C(O)NH-; -CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-CH_2-; -C(O)NH-NHC(O)-; -CH=C(-CH_2-2-tiofen)-C(O)NH-; -$(CH_2)_2$-NHC(O)-; -C(O)NH-CH_2-CH(COOH)-CH_2-; -C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-C(O)NH-; -CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-N(OH)C(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-C(O)N(OH)-CH_2-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_3$-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_4$-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_6$-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_4$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_6$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; y -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_6$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-.

En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

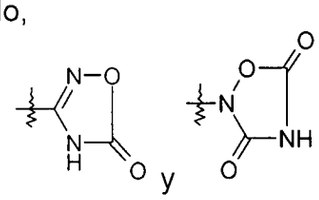
En una realización particular, Ar se selecciona entre:



y .

En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

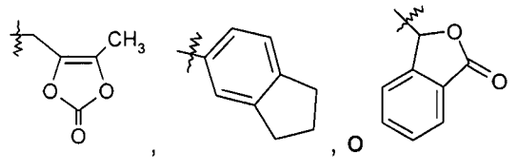
En otra realización particular, R^1 se selecciona entre -COOH, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -C(O)NH-SO_2R^{1c}, -$P(O)(OH)_2$, -CN, -O-$CH(R^{1e})$-COOH, tetrazol-5-ilo,



;

donde R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, y R^{1e}, son como se define para la fórmula I. En una realización particular, R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$, -SO_2NHR^{1d}, y tetrazol-5-ilo. En otra realización, R^1 se selecciona entre -COOH, -$SO_2NHC(O)$-C_{1-6}alquilo, y tetrazol-5-ilo. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En una realización particular, R^1 es -$COOR^{1a}$, donde R^{1a} es -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(C_{1-4}$alquil)$OC(O)R^{1aa}$, -C_{0-6}alquilenmorfolina,



;

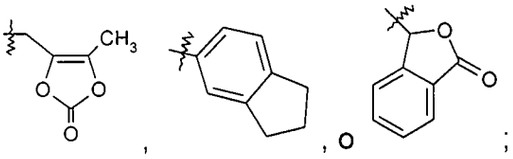
donde R^{1aa} es como se define para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden tener una particular utilidad como prodrogas o como intermediarios en los procedimientos de síntesis descritos aquí. En una realización particular, R^1 es -$COOR^{1a}$ y R^{1a} es -C_{1-6}alquilo. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En una realización particular, R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$ y tetrazol-5-ilo, donde R^{1a} es H o -C_{1-6}alquilo. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En una realización, R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-}

$_3$alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, y -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-P(O)$OR^{5e}R^{5f}$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH, y -C_{0-3}alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH; donde R^{5a} es H, R^{5b} es -OH, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H; y R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, R^{5i} son como se define para la fórmula I. Más particularmente, en una realización, R^5 se selecciona entre -C_{0-1}alquilen-SH, -C_{0-1}alquilen-C(O)-N(OH)H, y -C_{0-3}alquilen-N(OH)-C(O)H. En otra realización, R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} y -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, donde R^{5a} es H; R^{5b} es -OH. En una realización particular, R^{5c} es H. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En aun otra realización, R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-P(O)$OR^{5e}R^{5f}$, y -C_{0-3}alquilen-S-SR^{5j}; donde R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}; R^{5b} es H, -OC(O)R^{5ba}, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5e} es -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(CH_3)$-O-C(O)R^{5ea},

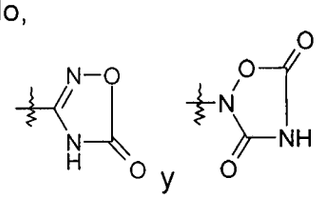


y donde R^{5aa}, R^{5ba}, R^{5bb}, R^{5bc}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5ea}, R^{5f}, y R^{5j} son como se define para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden tener una particular utilidad como prodrogas o como intermediarios en los procedimientos de síntesis descritos aquí. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En una realización particular, R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} y -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$; donde R^{5a} se selecciona entre H y -C(O)-C_{1-6}alquilo; R^{5b} se selecciona entre H, -OH, y -OC(O)-C_{1-6}alquilo; y R^{5c} se selecciona entre

H y -C_{1-6}alquilo. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En otra realización, R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$ donde R^{1a} es H, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -$C(O)NH\text{-}SO_2R^{1c}$, -$P(O)(OH)_2$, -CN, -$O\text{-}CH(R^{1e})$-COOH, tetrazol-5-ilo,

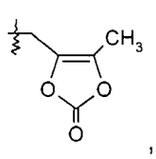


y

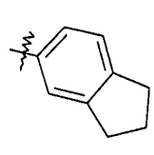
;

R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5b}R^{5c}$, y -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-$C(O)R^{5d}$, -NH-C_{0-1}alquilen-$P(O)(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-$P(O)OR^{5e}R^{5f}$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH, y -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5h}$-CHR^{5i}-COOH; R^{5a} es H, R^{5b} es -OH, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H; y R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, R^{5i} son como se define para la fórmula I. En una realización particular, R^1 se selecciona entre -COOH, -SO_2NHR^{1d}, y tetrazol-5-ilo; y R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SH, y -C_{0-3}alquilen-C(O)N(OH)H. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

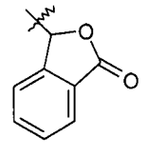
En otra realización, R^1 es -$COOR^{1a}$, donde R^{1a} es -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(C_{1-4}$alquil$)OC(O)R^{1aa}$, -C_{0-6}alquilenmorfolina,



,



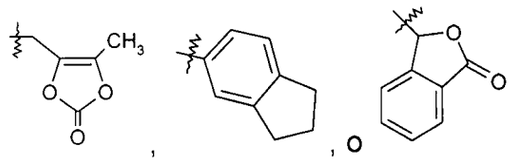
, o



;

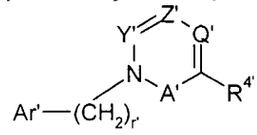
R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5b}R^{5c}$, -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-$C(O)R^{5d}$, -NH-C_{0-1}alquilen-$P(O)(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-$P(O)OR^{5e}R^{5f}$, y -C_{0-3}alquilen-S-SR^{5j}; donde R^{5a} es -$C(O)$-R^{5aa}; R^{5b} es H, -$OC(O)R^{5ba}$, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, o -$OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5e} es -C_{1-}

$_6$alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(CH_3)$-O-$C(O)R^{5ea}$,



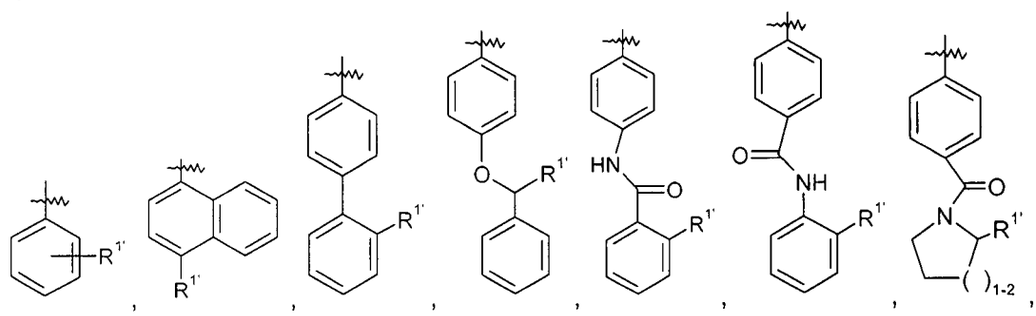
y donde R^{5aa}, R^{5ba}, R^{5bb}, R^{5bc}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5ea}, R^{5f}, y R^{5j} son como se define para la fórmula I. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

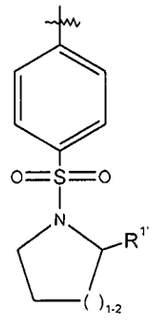
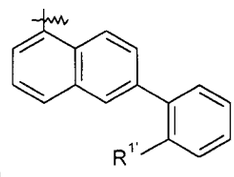
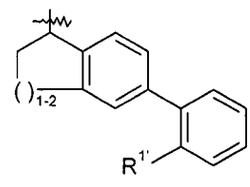
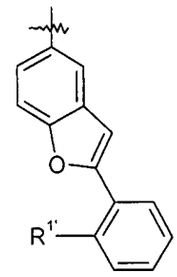
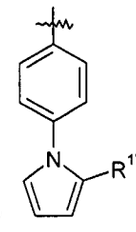
Un grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos revelados en la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU n° 60/925,931, archivada el 24 de Abril de 2007. Este grupo incluye compuestos de fórmula (I'):



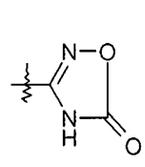
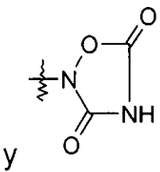
(I')

donde: Y' es -$C(R^{3'})$-, Z' es -N-, Q' es -$C(R^{2'})$- y A' es una unión; Y' es -N-, Z' es -$C(R^{3'})$-, Q' es -$C(R^{2'})$- y A' es una unión; Y' es -$C(R^{3'})$-, Z' es -N-, Q' es -N- y A' es una unión; Y' es -$C(R^{3'})$-, Z' es -CH-, Q' es -N- y A' es una unión; o Y' es -$C(R^{3'})$-, Z' es -CH-, Q' es -$C(R^{2'})$- y A' es -C(O)-; r' es 0, 1 o 2; Ar' es un grupo arilo seleccionado entre:

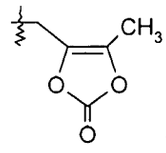
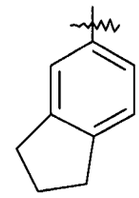


$R^{1'}$ se selecciona entre $-COOR^{1a'}$, $-NHSO_2-C_{1-6}$alquilo, $-NHSO_2$arilo, $-NHSO_2NHC(O)-C_{1-6}$alquilo, $-NHSO_2NHC(O)$-arilo, $-SO_2NHC(O)-C_{1-6}$alquilo, $-SO_2NHC(O)$-arilo, $-SO_2NHC(O)NH-C_{1-6}$alquilo, $-SO_2NHC(O)NH$-arilo, $-SO_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-C_{1-6}$alquilo, $-SO_2NH$-arilo, $-C(O)NH-SO_2-C_{1-6}$alquilo, $-C(O)NH-SO_2$-arilo, $-P(O)(OH)_2$, $-CN$, $-OCH(CH_3)-COOH$, $-OCH(aril)-COOH$, tetrazol-5-ilo,


y

;

donde $R^{1a'}$ se selecciona entre H, $-C_{1-6}$alquilo, bencilo, $-C_{1-3}$alquilenheteroarilo, cicloalquilo, $-CH(CH_3)OC(O)R^{1b'}$,

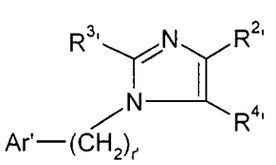

y

;

$R^{1b'}$ se selecciona entre $-O-C_{1-6}$alquilo, -O-cicloalquilo, $-NR^{1c'}R^{1d'}$, $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y $R^{1c'}$ y $R^{1d'}$ se selecciona independientemente entre H, $-C_{1-6}$alquilo, y bencilo, o se toman juntos como $-(CH_2)_{3-6}-$; $R^{2'}$ se selecciona entre H, $-CH_2OH$, halo, $-NO_2$, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{2-6}$alquenilo, $-C_{3-6}$cicloalquilo, $-CN$, $-C(O)R^{2a}$, y $-C_{0-3}$alquilenarilo; donde $R^{2a'}$ se selecciona entre H, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{3-6}$cicloalquilo, $-C_{0-3}$alquilen-fenilo, $-OR^{2b'}$ y $-NR^{2c'}R^{2d'}$; $R^{2b'}$ se selecciona entre H,

-C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, fenilo y bencilo; y $R^{2c'}$ y $R^{2d'}$ se selecciona independientemente entre H, -C_{1-4}alquilo, y -C_{0-1}alquilen-fenilo; $R^{3'}$ se selecciona entre -C_{1-10}alquilo, -C_{2-10}alquenilo, -C_{3-10}alquinilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-3}alquenilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-3}alquinilen-C_{3-7}cicloalquilo, -$(CH_2)_{0-5}NR^{3a'}(CH_2)_{0-5}R^{3b'}$, -$(CH_2)_{0-5}O(CH_2)_{1-5}R^{3b'}$, -$(CH_2)_{1-5}S(CH_2)_{1-5}R^{3b'}$, y -$C_{0-3}$alquilenarilo; donde $R^{3a'}$ se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-1}alquilen-fenilo; y $R^{3b'}$ se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, y fenilo; $R^{4'}$ es -X'-$CR^{5'}R^{6'}R^{7'}$; X' es C_{1-12}alquileno, donde al menos una porción -CH_2- en el alquileno se reemplaza con una porción -$NR^{4a'}$-C(O)- o -C(O)-$NR^{4a'}$-, donde $R^{4a'}$ se selecciona entre H, -OH, y -C_{1-4}alquilo; $R^{5'}$ se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-$SR^{5a'}$, -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5b'}R^{5c'}$, -C_{0-3}alquilen-$NR^{5b'}$-$C(O)R^{5d'}$, -C_{0-1}alquilen-$NHC(O)CH_2SH$, -NH-C_{0-1}alquilen-$P(O)(OH)_2$, -C_{0-3}alquilen-P(O)OH-$R^{5e'}$, -C_{0-2}alquilen-$CHR^{5f'}$-COOH y -C_{0-3}alquilen-$C(O)NR^{5g'}$-$CHR^{5h'}$-COOH; donde $R^{5a'}$ se selecciona entre H, -C(O)-C_{1-6}alquilo, -C(O)-C_{0-6}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C(O)-C_{0-6}alquilenarilo, y -C(O)-C_{0-6}alquilenheteroarilo; $R^{5b'}$ se selecciona entre H, -OH, -$OC(O)C_{1-6}$alquilo, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, -$OC(O)OCH_2$-fenilo, -$OC(O)CH_2O$-fenilo, -$OC(O)N(CH_3)_2$, y -$OC(S)N(CH_3)_2$; $R^{5c'}$ se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, y -C(O)-$R^{5c''}$, donde $R^{5c''}$ se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, arilo, y heteroarilo; $R^{5d'}$ se selecciona entre H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -$NR^{5d''}R^{5d'''}$, y -O-C_{1-6}alquilo, donde $R^{5d''}$ y $R^{5d'''}$ se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; $R^{5e'}$ se selecciona entre H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilen-$NR^{5e''}R^{5e'''}$, y -C_{1-3}alquilen(aril)-C_{0-3}alquilen-$NR^{5e''}R^{5e'''}$, donde $R^{5e''}$ y $R^{5e'''}$ se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; $R^{5f'}$ se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo,

y $-CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3$; $R^{5g'}$ se selecciona entre H y $-C_{1-4}$alquilo; y $R^{5h'}$ se selecciona entre H, $-C_{1-4}$alquilo, y $-C_{0-3}$alquilenarilo; $R^{6'}$ se selecciona entre $-C_{1-6}$alquilo, $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-C_{1-6}$alquilen-O-C_{1-6}alquilo, $-C_{0-3}$alquilenarilo, $-C_{0-3}$alquilenheteroarilo, y $-C_{0-3}$alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y $R^{7'}$ es H o se toma junto con $R^{6'}$ para formar $-C_{3-8}$cicloalquilo; donde: cada grupo $-CH_2-$ en $-(CH_2)_{r'}-$ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-C_{1-4}$alquilo y fluoro; cada alquilo y cada arilo en $R^{1'-4'}$ se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar' y cada arilo en $R^{1'-4'}$ se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{2-4}$alquenilo, $-C_{2-4}$alquinilo, -CN, halo, $-O(C_{1-6}$alquilo), $-S(C_{1-6}$alquilo), $-S(O)(C_{1-6}$alquilo), $-S(O)_2(C_{1-4}$alquilo), -fenilo, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$alquilo) y $-N(C_{1-6}$alquil$)_2$, donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono; y cada átomo de carbono en la porción alquileno en X' se sustituye opcionalmente con uno o más grupos $R^{4b'}$ y una porción $-CH_2-$ en X' se puede reemplazar con $-C_{4-8}$cicloalquileno; donde $R^{4b'}$ se selecciona entre $-C_{0-5}$alquilen-COOH, $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{0-1}$alquilen-$CONH_2$, $-C_{1-2}$alquilen-OH, $-C_{0-3}$alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, y bencilo; y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

En una realización particular del compuesto de fórmula (I'), Y' representa $-C(R^{3'})-$, Z' es -N-, Q' es $-C(R^{2'})-$ y A' es una unión, la cual se puede representar como:



Además, los compuestos particulares de fórmula I que son de interés

incluyen aquellos presentados en los Ejemplos a continuación, así como también las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procesos de la presente invención, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación, a menos que se indique lo contrario. Además, según se usa aquí, las formas en singular "un" "una", "la" y "el" incluyen las correspondientes formas en plural a no ser que el contexto del uso indique claramente otra cosa. Los términos "que comprende/n", "que incluye/n" y "que tiene/n" se deben entender como inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales que no sean los elementos enumerados.

El término "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un material que no sea indeseable desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse a un paciente, sin que provoquen efectos biológicos indeseables o interactúen de forma perjudicial con otros componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente satisfacen los requerimientos convencionales de las evaluaciones toxicológicas y de elaboración, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos apropiados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que sea aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo,

se comprenderá que no se requiere que las sales comprendidas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de los compuestos intermediarios que no se pretenden administrar a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene tanto una porción básica, tal como una amina, piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwiteriones y se incluyen asimismo en el término "sal" según se usa en la presente. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc y semejantes. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de ocurrencia natural y semejantes, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y semejantes. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o iodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente

aceptables incluyen sales de ácidos hidroxilalifáticos (por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxilaromáticos (por ejemplo, los ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucurónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, los ácidos bencensulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etansulfónico, isetiónico, metansulfónico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y p-toluensulfónico), ácido xinafoico y semejantes.

Según se usa en la presente, el término "prodroga" significa un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de una droga que es convertido en su forma activa en el cuerpo bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo, mediante procesos metabólicos normales. El término también pretende incluir determinados derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I que se pueden elaborar antes de una etapa de desprotección final. Tales compuestos posiblemente no presenten actividad farmacológica en AT_1 y/o NEP, pero pueden administrarse por vía oral o parenteral y luego serán metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos en AT_1 y/o NEP. Por consiguiente, todos los derivados y prodrogas protegidos de los compuestos de la fórmula I están

incluidos dentro del alcance de la invención. Las prodrogas de los compuestos de la fórmula I que tienen un grupo carboxilo, sulfhidrilo o hidroxi libre pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en el arte. Estos derivados de prodrogas son convertidos luego por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos carboxilo, sulfhidrilo y/o hidroxilo libres. Los ejemplos de prodrogas incluyen: ésteres incluyendo C_{1-6}alquilésteres y aril-C_{1-6}alquilésteres, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fosfato, nitro ésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales, cetales y disulfuros. En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I tienen un sulfhidrilo libre o un carboxilo libre y la prodroga es un derivado éster.

El término "solvato" hace referencia a un complejo o un agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un solvente. Dichos solvatos típicamente son sólidos cristalinos con una relación molar entre el soluto y el solvente sustancialmente fija. Algunos solventes representativos son, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y semejantes. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando es administrado a un paciente que lo necesita, es decir, la cantidad de droga necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de hipertensión debería ser una cantidad de droga necesaria para reducir la presión sanguínea o la cantidad de droga necesaria para

mantener una presión sanguínea normal. Por otro lado, el término "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que no necesariamente es un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un receptor AT_1, una "cantidad efectiva" puede ser la cantidad necesaria para antagonizar el receptor.

El término "tratar" o "tratamiento", según se usa en la presente, hace referencia a tratar o al tratamiento de una enfermedad o una condición médica (tal como la hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano), que incluye: (a) prevenir la aparición de la enfermedad o condición médica, es decir, un tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica tal como po eliminación o regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica tal como demorando o arrestando el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratamiento de hipertensión" incluiría prevenir la aparición de hipertensión, la mejora de la hipertensión, la supresión de la hipertensión y el alivio de los síntomas de hipertensión (por ejemplo, disminución de la presión sanguínea). El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, tal como seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de una enfermedad o que están bajo tratamiento para prevenir una enfermedad o bajo tratamiento de una enfermedad o condición médica específica. El término "paciente" también incluye los sujetos de prueba en los cuales los compuestos de la invención están siendo evaluados o los sujetos de prueba que están participando en un ensayo, por ejemplo un modelo en

animales.

El término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo monovalente saturado que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos alquilo contienen típicamente entre 1 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -C_{1-4}alquilo, -C_{1-6}alquilo y -C_{1-10}alquilo. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y semejantes.

Cuando se menciona una cantidad específica de átomos de carbono para un término particular en la presente, se indica la cantidad de átomos de carbono antes del término como un subíndice. Por ejemplo, el término "-C_{1-6}alquilo" significa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, y el término "-C_{3-6}cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los átomos de carbono se encuentran en cualquier configuración aceptable.

El término "alquileno" hace referencia a un grupo hidrocarburo divalente saturado que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos alquileno contienen típicamente entre 0 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -C_{0-1}alquileno-, -C_{0-2}alquileno-, -C_{0-3}alquileno-, -C_{0-5}alquileno-, -C_{0-6}alquileno-, -C_{1-2}alquileno- y -C_{1-12}alquileno-. Los grupos alquileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etan-1,2-diilo ("etileno"), propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo y semejantes. Se comprenderá que cuando el término alquileno incluye cero carbonos, tal como -C_{0-1}alquileno- o -C_{0-5}alquileno-, dichos términos pretenden incluir un enlace simple.

El término "alquiltio" significa un grupo monovalente de la fórmula -S-alquilo, donde el alquilo es como se lo definió en la presente. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos alquiltio contienen típicamente entre 1 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -S-C_{1-4}alquilo y -S-C_{1-6}alquilo. Los alquiltio representativos grupos incluyen, a modo de ejemplo, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, *s*-butiltio y *t*-butiltio.

El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente insaturado que puede ser lineal o ramificado, y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2 ó 3, enlaces dobles carbono-carbono. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos alquenilo contienen típicamente entre 2 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -C_{2-4}alquenilo y -C_{2-10}alquenilo. Los grupos alquenilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-but-2-enilo, *n*-hex-3-enilo y semejantes. El término "alquenileno" significa un grupo alquenilo divalente e incluye grupos tales como -C_{2-3}alquenileno-.

El término "alcoxilo" hace referencia a un grupo monovalente de la fórmula -O-alquilo, donde el alquilo es como se lo definió en la presente. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos alcoxi contienen típicamente entre 1 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -O-C_{1-4}alquilo y -O-C_{1-6}alquilo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *sec*-butoxilo, isobutoxilo, *t*-butoxilo y semejantes.

El término "alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo monovalente insaturado que puede ser lineal o ramificado, y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2 ó 3, enlaces triples carbono-carbono. A menos

que se defina de otra manera, dichos grupos alquinilo contienen típicamente entre 2 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -C_{2-4}alquinilo y -C_{3-10}alquinilo. Los grupos alquinilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, *n*-propinilo, *n*-but-2-inilo, *n*-hex-3-inilo y semejantes. El término "alquinileno" significa un grupo alquinilo divalente e incluye grupos tales como -C_{2-3}alquinileno.

Los residuos de aminoácido a menudo se designan como -C(O)-CHR-NH-, donde a la porción R se le dice "cadena lateral del aminoácido". Por consiguiente, para el aminoácido valina, HO-C(O)-CH[-$CH(CH_3)_2$]-NH_2, la cadena lateral es -$CH(CH_3)_2$. El término "cadena lateral del aminoácido" pretende incluir las cadenas laterales de los veinte aminoácidos comunes naturales: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina y valina. De particular interés son las cadenas laterales de los aminoácidos no polares tal como isoleucina, leucina y valina.

El término "arilo" significa un hidrocarburo monovalente aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos fusionados. Los sistemas de anillos fusionados incluyen los que están completamente insaturados (por ejemplo, naftaleno) así como los que están parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se defina de otra manera, dichos grupos arilo contienen típicamente entre 6 y 10 átomos de carbono del anillo e incluyen, por ejemplo, -C_{6-10}arilo. Los grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y semejantes. El término "arileno" hace referencia a un grupo arilo divalente tal como fenileno.

El término "cicloalquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo carbocíclico monovalente saturado. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos cicloalquilo contienen típicamente entre 3 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -C_{3-5}cicloalquilo, -C_{3-6}cicloalquilo y -C_{3-7}cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y semejantes. El término "cicloalquileno" significa un grupo arilo divalente tal como -C_{4-8}cicloalquileno.

El término "halo" hace referencia a flúor, cloro, bromo e yodo.

El término "heteroarilo" hace referencia a un grupo monovalente aromático que tiene un único anillo o dos anillos fusionados, y que contiene en el anillo al menos un heteroátomo (típicamente entre 1 y 3) seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos heteroarilo contienen típicamente entre 5 y 10 átomos de anillo totales e incluyen, por ejemplo, -C_{2-9}heteroarilo. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benztiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y semejantes, donde el punto de unión es cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el anillo.

El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede no estar sustituido o que puede estar sustituida una o varias veces, tal como 1 a 3 veces o 1 a 5 veces. Por ejemplo, un grupo alquilo que está "sustituido opcionalmente" con 1 a 5 átomos de flúor, puede no estar sustituido

o puede contener 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor.

El término "derivados protegidos de los mismos" significa un derivado del compuesto que se especifica donde uno o más grupos funcionales del compuesto están protegidos o bloqueados para impedir que sufran reacciones no deseadas con un grupo protector o bloqueante. Los grupos funcionales que pueden protegerse incluyen, a modo de ejemplo, grupos carboxi, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y semejantes. Los grupos protectores representativos para grupos carboxílicos incluyen ésteres (tales como éster *p*-metoxibencílico), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tales como *t*-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilo, acetales y cetales; y semejantes. Dichos grupos protectores son bien conocidos por los especialistas en la técnica y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Grupos protectores en Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en dicha publicación.

Todos los demás términos que se utilizan en la presente se ofrecen con la intención de que tengan sus significados normales según lo entienden los especialistas en la técnica que les concierne.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos indicados en los Ejemplos o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida que son conocidos por los especialistas en la técnica. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una una forma

de realización particular de la invención, se comprenderá que otras formas de realización de la invención pueden prepararse de manera similar usando los mismos métodos o métodos similares o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los especialistas en la técnica. También se podrá apreciar que cuando se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se definan de otra manera. Aunque las condiciones de reacción óptimas típicamente variarán dependiendo de diversos parámetros de reacción como por ejemplo los reactivos, solventes y cantidades particulares que se usen, aquellos con una experiencia normal en el arte pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción apropiadas usando procedimientos rutinarios de optimización.

Además, como será evidente para los especialistas en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. La selección de un grupo protector apropiado para un grupo funcional en particular así como las condiciones y reactivos apropiados para la protección y desprotección de dichos grupos funcionales son bien conocidos en el arte. Si se desea, se pueden utilizar grupos protectores diferentes de aquellos que se ilustran en los procedimientos que se describen aquí. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y remoción, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Grupo protectors en Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en dicha publicación. Más específicamente, se usan las siguientes abreviaturas y reactivos en los

esquemas presentados más adelante:

P^1 representa un " grupo protector de amino", un término usado en la presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS) y semejantes. Se usan técnicas de desprotección estándar para remover el grupo P^1. Por ejemplo, la desprotección de un grupo N-BOC puede comprender reactivos tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, en tanto un grupo Cbz se puede remover emplean condiciones de hidrogenación catalítica tales como H_2 (1 atm), Pd/C 10% en un solvente de alcohol.

P^2 representa un " grupo protector de carboxilo", un término usado en la presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, ésteres, tales como metilo, etilo, *ter*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluroenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *ter*-butildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y semejantes. Se usan técnicas de desprotección y reactivos estándar para remover el grupo P^2, y pueden variar dependiendo del grupo utilizado. Por ejemplo, comúnmente se usa NaOH cuando P^2 es metilo, comúnmente se usa un ácido tal como TFA o HCl cuando P^2 es *t*-butilo y se puede usar una condición de hidrogenación catalítica tal como H_2 (1 atm) y Pd/C 10% en un solvente de alcohol ("H_2/Pd/C") cuando P^2 es bencilo.

P^3 representa un "grupo protector de tiol", un término usado en la

presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo tiol. Los grupos protectores de tiol representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, éteres, ésteres tal como $-C(O)CH_3$ y semejantes. Se pueden usar técnicas de desprotección y reactivos estándar tales como NaOH, alquilaminas primarias e hidrazina, para remover el grupo P^3.

P^4 representa un "grupo protector de tetrazol", un término usado en la presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo tetrazol. Los grupos protectores de tetrazoles representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, tritilo y difenilmetilo. Se pueden usar técnicas de desprotección y reactivos estándar tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano para remover el grupo P^4.

P^5 representa un "grupo protector de hidroxilo", un término usado en la presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, $C_{1\text{-}6}$alquilos, grupos sililo incluyendo grupos tri$C_{1\text{-}6}$alquilsililo, tal como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *ter*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos $C_{1\text{-}6}$alkanoílo, tales como formilo, acetilo y pivaloílo, y grupos acilo aromáticos tales como benzoílo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); y semejantes. Se usan técnicas de desprotección estándar y reactivos para remover el grupo P^5, y pueden variar dependiendo del grupo utilizado. Por ejemplo, comúnmente se usa H_2/Pd/C cuando P^5 es bencilo, en tanto comúnmente se usa NaOH cuando P^5 es un grupo acilo.

P^6 representa un "grupo protector de sulfonamida", un término usado en la presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo sulfonamida. Los grupos protectores de sulfonamida representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, grupos *t*-butilo y acilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen grupos acilo alifáticos inferiores, tales como los grupos formilo, acetilo, fenilacetilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloílo, y grupos acilo aromáticos tales como benzoílo y 4-acetoxibenzoílo. Se usan técnicas de desprotección estándar y reactivos para remover el grupo P^6, y pueden variar dependiendo del grupo utilizado. Por ejemplo, comúnmente se usa HCl cuando P^6 es *t*-butilo, en tanto comúnmente se usa NaOH cuando P^6 es un grupo acilo.

P^7 representa un "grupo protector de fosfato o grupo protector de fosfinato", un término usado en la presente para hacer referencia a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo fosfato o fosfinato. Los grupos protectores representativos de fosfato y fosfinato incluyen, pero en un sentido no limitativo, C_{1-4}alquilos, arilo (por ejemplo, fenilo) y arilos sustituidos (por ejemplo, clorofenilo y metilfenilo). El grupo protegido puede representarse mediante $-P(O)(O)_2$, donde R es un grupo tal como un C_{1-6}alquilo o fenilo. Se usan técnicas de desprotección y reactivos estándar tales como TMS-I/2,6-lutidina y H_2/Pd/C para remover el grupo P^7 tal como etilo y bencilo, respectivamente.

Además, L se usa asimismo para designar un "grupo saliente", un término usado en la presente para hacer referencia a un funcional grupo o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A

modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo e iodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, triflato, tosilato, brosilato, nosilato y semejantes; y grupos aciloxilo, tales como acetoxilo, trifluoroacetoxilo y semejantes.

Las bases adecuadas para su uso en estos esquemas incluyen, a modo ilustrativo y no en un sentido limitativo, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, trietilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *t*-butóxido de potasio e hiduros de metales.

Los diluyentes o solventes inertes adecuados para su uso en estos esquemas incluyen, a modo ilustrativo y no en un sentido limitativo, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo ($CHCl_3$), tetracloruro de carbono (CCl_4), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua y semejantes.

Los reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio(BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI) y semejantes. Las reacciones de acoplamiento se conducen en un diluyente inerte en la presencia de una base, y se llevan a cabo bajo condiciones formadoras de enlaces amida convencionales.

Todas las reacciones se conducen típicamente a una temperatura dentro

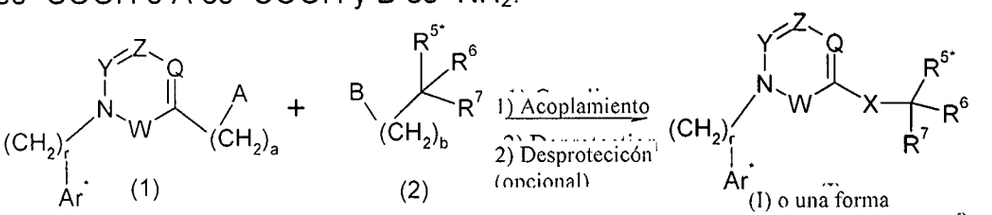
del rango de entre aproximadamente -78 °C y 100 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden monitorear mediante el uso de cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y/o LCMS hasta completar las mismas. Las reacciones se pueden completar en minutos, o pueden demorar horas, típicamente entre 1-2 horas y hasta 48 horas. Una vez completada, la mezcla o el producto de reacción resultante puede tratarse además con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o el producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o partición (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, $CHCl_3$, DCM, HCl); lavado (por ejemplo, con NaCl saturado acuoso, $NaHCO_3$ saturado, Na_2CO_3 (5%), $CHCl_3$ o NaOH 1M); secado (por ejemplo, sobre $MgSO_4$, sobre Na_2SO_4, o al vacío); filtración; cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc y hexano); y/o se puede concentrar (por ejemplo, al vacío).

A modo ilustrativo, los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y prodrogas, se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes ejemplos de proceso.

Esquema I: Reacción de acoplamiento de péptidos y desprotección opcional

La porción X contiene uno o más grupos amida, y por ello los compuestos de la invención se pueden formar mediante una reacción de acoplamiento bajo condiciones formadoras de enlaces amida convencionales, seguido por un paso de desprotección si fuera necesario. En el Esquema I, las porciones A y B se acoplan para formar X, y la suma de a y b se encuentra en

el rango de entre 0 y 11. Por consiguiente, una porción comprende un grupo amina y una porción comprende un grupo ácido carboxílico, es decir, A es -NH_2 y B es -COOH o A es -COOH y B es -NH_2.



Esquema 1

Por ejemplo, para sintetizar un compuesto de la fórmula I donde X es -CONH-, A sería -COOH y B sería -NH_2. De manera similar, si A es -NH_2 y B es -COOH se acoplarían para formar -NHCO- como porción X. A y B pueden modificarse fácilmene si se desea una porción X más larga, ya sea si contiene una porción alquileno o grupos amida adicionales. Por ejemplo, si A es -CH_2NH_2 y B es -COOH se acoplarían para formar -CH_2NHCO- como porción X.

Se comprenderá que los átomos de carbono en los grupos -$(CH_2)_a$ y -$(CH_2)_b$ conforman el conector "X". Por ello, es posible sustituir estos átomos de carbono por uno o más grupos R^{4b}. Aún más, se puede reemplazar un grupo -CH_2- en el grupo -$(CH_2)_a$ o el grupo -$(CH_2)_b$ por un grupo -C_{4-8}cicloalquileno-, -CR^{4d}=CH- o -CH=CR^{4d}-.

Ar* representa Ar-R^{1*}, donde R^{1*} puede representar R^1 definido en la presente, o una forma protegida de R^1 (por ejemplo, -tetrazol-5-il-P^4 o -C(O)O-P^2 tal como -C(O)O-C_{1-6}alquilo), o un precursor de R^1 (por ejemplo, -CN que luego es convertido en tetrazol, o nitro que luego es convertido en amino, a partir del cual se prepara el R^1 deseado). R^{5*} representa R^5 definido en la presente, o una forma protegida de R^5. Por ello, cuando R^{1*} representa R^1 y R^{5*} representa R^5, la reacción está completa después del paso de

acoplamiento.

Por otro lado, cuando R^{1*} representa una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} representa una forma protegida de R^5, un subsiguiente paso global o de desprotección sucesiva permitiría obtener el compuesto no protegido. De manera similar, cuando R^{1*} representa un precursor de R^1, un subsiguiente paso de conversión permitiría obtener el compuesto deseado. Los reactivos y las condiciones para la desprotección varían con la naturaleza de los grupos protectores en el compuesto. Las condiciones de desprotección típicas cuando R^{5*} representa C_{0-3}alquileno-S-P^3, incluyen tratamiento del compuesto con NaOH en un solvente de alcohol a 0 °C o temperatura ambiente para obtener el compuesto no protegido. Las condiciones de desprotección típicas cuando R^{1*} representa C(O)O-P^2 donde P^2 se refiere a *t*-butilo incluyen tratamiento del compuesto con TFA en DCM a temperatura ambiente para obtener el compuesto no protegido. Por consiguiente, un método de preparación de los compuestos de la invención comprende el acoplamiento de los compuestos (1) y (2), con un paso de desprotección opcional cuando R^{1*} es una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} es una forma protegida de R^5, formando así un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

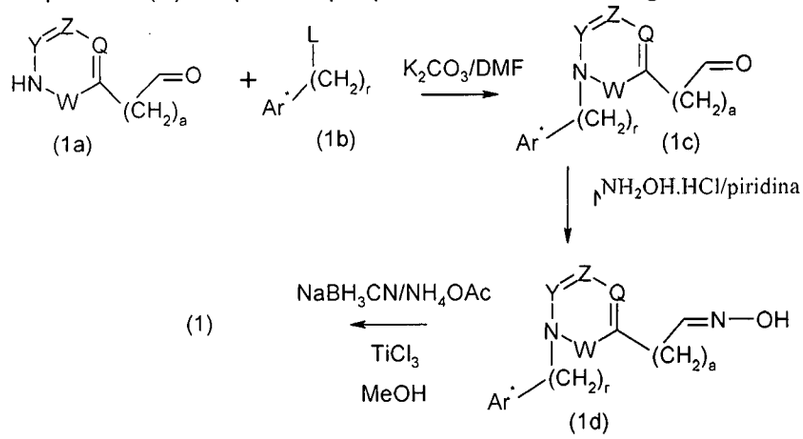
Los ejemplos del compuesto (1) incluyen: *t*-butiléster del ácido 4'-(5-aminometil-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; ácido 2-butil-3-(4-metoxicarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico; metiléster del ácido 4-(5-aminometil-2-butil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico; C-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}metilamina; ácido 4'-(3-aminometil-5-propil[1,2,4]triazol-4-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; ácido 4'-(3-aminometil-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; *t*-butiléster del ácido 4'-(5-

aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; *t*-butiléster del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico; *t*-butiléster del ácido 4'-(5-aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico; y *t*-butiléster del ácido 4'-(5-aminometil-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Los ejemplos del compuesto (2) incluyen: ácido *(R)*-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)-carbámico; *(R)*-2-((*R*)-2-amino-3-fenilpropildisulfanil)-1-benciletilamina; ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico; ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metil-pentanoico y ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico; y 1-metiléster del ácido *(R)*-2-(2-benciloxicarbamoil-3-fenypropionilamino)succínico.

Compuesto (1)

El compuesto (1) se puede preparar mediante la siguiente reacción:



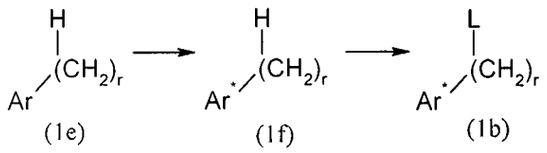
Los compuestos (1a) y (1b) se combinan con K_2CO_3 en un solvente tal como DMF para formar el intermediario (1c), que luego pasa por formación de oxima mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina (NH_2OH•HCl) en piridina para formar el intermediario (1d). El intermediario (1d) se hace reaccionar con $NaBH_3CN$, NH_4OAc y $TiCl_3$, en un solvente tal como MeOH,

para formar el compuesto (1) donde A es -NH(R^{4a}). El compuesto (1) donde A es -COOH se puede formar por reacción del intermediario (1c) con 2-metil-2-buteno, fosfato diácido de sodio y clorito de sodio.

Compuesto (1a)

El compuesto (1a) se puede preparar fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en la técnica y/o se encuentra disponible comercialmente. Los ejemplos del compuesto (1a) incluyen 2-butil-5-cloro-3H-imidazol-4-carbaldehído, 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído, 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído, bromo-2-propoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído y 5-cloro-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído, todos los cuales se encuentran disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en el arte. Por ejemplo: el 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído se puede elaborar haciendo reaccionar 2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído con *N*-bromosuccinimida en un solvente adecuado tal como DMF; el 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído se puede preparar por reacción de 2,4,5-tribromo-1H-imidazol con cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo, seguido por reacción con *t*-butóxido de potasio en etanol, luego *n*-butil-litio y DMF, con un paso final de desprotección; y el 5-cloro-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído se puede preparar por reacción de 4,5-dibromo-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol y hexacloroetano luego DMF, ambos pasos conducidos con *n*-butil-litio, N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina y solventes apropiados, con un paso final de desprotección.

Compuesto (1b)



(1e) (1f) (1b)

El material de partida (1e) se puede preparar usando los métodos de síntesis que se informan en la literatura, por ejemplo Duncia et al., (1991) *J. Org. Chem.* 56:2395-400, y las referencias citadas en la misma. Como alternativa, el material de partida puede estar disponible comercialmente en una forma protegida (1f). Usando un material de partida no protegido disponible comercialmente (1e), primero se protege el grupo R^1 para formar el intermediario protegido (1f), luego se agrega el grupo saliente (L) para formar el compuesto (1b), por ejemplo, mediante una reacción de halogenación. Por ejemplo, se describe una reacción de bromación de un grupo metilo de *N*-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol en Chao et al., (2005) *J. Chinese Chem. Soc.* 52:539-544. Además, cuando Ar* contiene un grupo -CN, puede ser convertido posteriormente en el grupo tetrazolilo deseado, que puede ser protegido. La conversión del grupo nitrilo se logra fácilmente mediante reacción con una azida adecuada, tal como azida sódica, azida de trialquilestaño (en particular azida de tributilestaño) o una azida de triarilestaño. El compuesto (1b) cuando Ar es de una de las fórmulas restantes se sintetiza fácilmente usando técnicas similares u otros métodos como es de conocimiento en el arte.

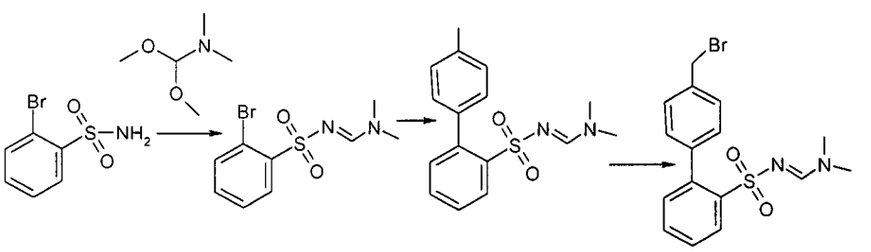
Los ejemplos de métodos para preparar el compuesto (1b) incluyen los que se describen a continuación. Se agita una solución del material de partida (1e) y cloruro de tionilo a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se concentra al vacío para obtener un sólido, que se disuelve en un solvente tal como THF y se enfría a 0 °C. Luego se agrega *t*-butóxido de

potasio. Una vez completada, la reacción se particiona entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con NaCl saturado acuoso, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para obtener el compuesto (1f).

Como alternativa, se agrega HCl a una solución del material de partida (1e) y un solvente tal como metanol.

La reacción se calienta a reflujo y se agita hasta completarla (~48 horas), luego se enfría y se concentra. El material recuperado se seca al vacío para obtener el intermediario (1f). El intermediario (1f), peróxido de benzoílo y *N*-bromosuccinimida se disuelven en CCl_4 o benceno, y se calientan a reflujo. La reacción se agita hasta completarla, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se cristaliza a partir de dietil éter y hexano o se somete a cromatografía flash para obtener el compuesto (1b). Los ejemplos del compuesto (1e) incluyen: ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico; ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico; y ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico. Los ejemplos del compuesto (1f) incluyen *N*-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol.

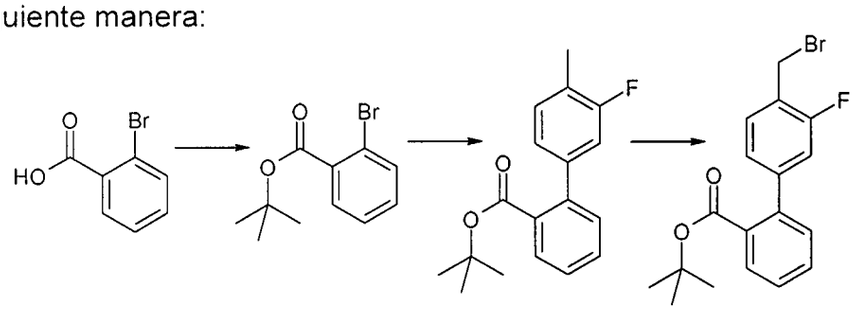
El compuesto (1b) donde R^1 es $-SO_2NHR^{1d}$ se puede sintetizar de la siguiente manera:



El material de partida, 2-bromobencen-1-sulfonamida, se encuentra disponible comercialmente. La reacción de 2-bromobencen-1-sulfonamida en un solvente tal como DMF, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, seguido

por la adición de sulfato ácido de sodio en agua, permite obtener 2-bromo-N-[1-dimetilaminomet-*(E)*-iliden]bencensulfonamida. Este compuesto se hace reaccionar con ácido 4-metilfenilborónico para obtener 1-dimetilaminomet-*(E)*-ilidenamida del ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico, luego se agrega la porción -$(CH_2)_r$-L^1, por ejemplo, mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (1b).

El compuesto (1b) donde la porción Ar está sustituida se puede sintetizar de la siguiente manera:

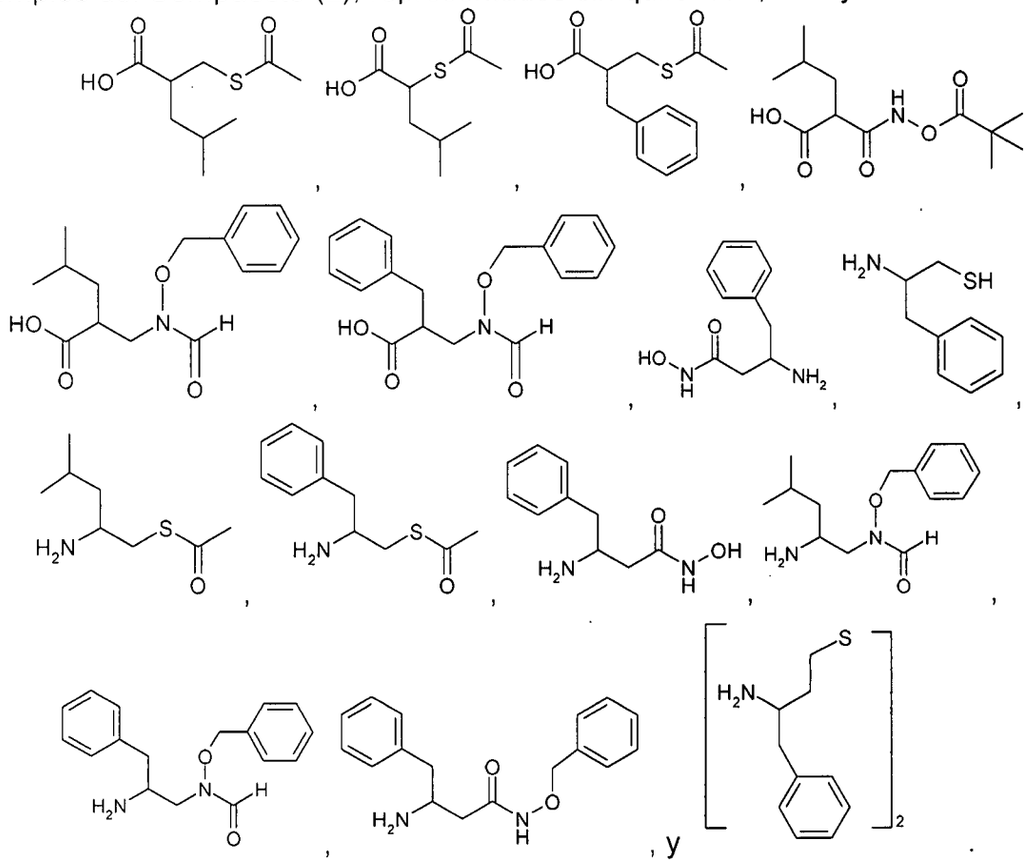


El material de partida, ácido 2-bromobenzoico, se encuentra disponible comercialmente. La reacción del ácido 2-bromobenzoico en un solvente adecuado, con alcohol *t*-butílico, DCC y DMAP, permite obtener *t*-butiléster del ácido 2-bromo-benzoico. Este compuesto se hace reaccionar con ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico para obtener *t*-butiléster del ácido 3'-fluoro-4'-metil-bifenil-2-carboxílico, luego se agrega la porción -$(CH_2)_r$-L^1, por ejemplo, mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (1b).

Los ejemplos del compuesto (1b) incluyen 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol; *t*-butiléster del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico; metiléster del ácido 4-bromometilbenzoico; metiléster del ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzoico; *t*-butilamida del ácido 4'-formil-bifenil-2-sulfónico; *t*-butiléster del ácido 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico; y *t*-butiléster del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

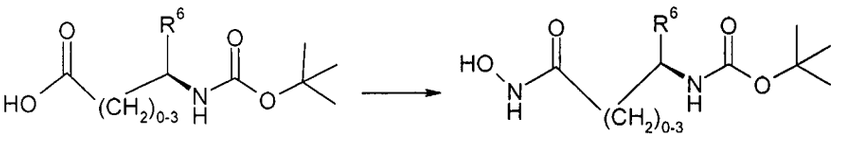
Compuesto (2)

El compuesto (2) se sintetiza fácilmente siguiendo las técnicas que se describen en la literatura, por ejemplo, Neustadt et al (1994) *J. Med. Chem.* 37:2461-2476 y Moree et al., (1995) *J. Org. Chem.* 60:5157-69, así como usando los ejemplos de procedimientos que se describen más adelante. Los ejemplos del Compuesto (2), representados sin quiralidad, incluyen:



Dado que el compuesto (2) tiene un centro quiral, puede ser deseable sintetizar un estereoisómero particular, y a continuación se proporcionan ejemplos de ello.

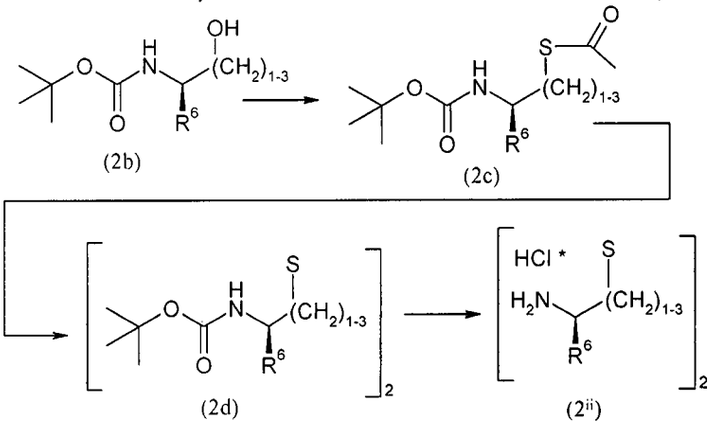
Preparación del compuesto aminohidroxamato quiral (2^{i})



(2a) (2^{i})

Se agrega una base tal como DIPEA y un agente de acoplamiento tal como EDC a una solución del compuesto (2a) en DMF que contiene HOBt y clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta completarla (~12 horas), luego se concentra al vacío. El material resultante se distribuye entre THF 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1M. Se recolecta la capa orgánica y se lava con una base tal como NaOH 1M. A continuación, se acidifica la capa alcalina acuosa, por ejemplo con ácido fosfórico 1M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto (2^{i}). Los ejemplos del compuesto (2a) incluyen ácido *(R)*-3-*t*-butoxicarbonilamino-4-fenilbutírico.

Preparación del compuesto dimérico aminosulfhidrilo quiral (2^{ii})

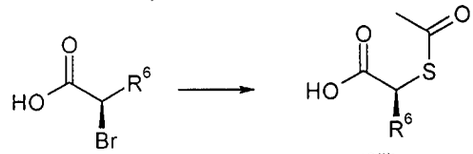


(2b) (2c) (2d) (2^{ii})

Se agrega azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de trifenilfosfina en un solvente, tal como THF, enfriado en baño de hielo. La solución se agita y se agrega el compuesto (2b) y ácido tioacético. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, luego se agita a temperatura ambiente hasta

completar la reacción (~12 horas). La mezcla se lava, se diluye con EtOAc y se lava con una solución fría saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el filtrado se evapora hasta sequedad. El material resultante es sometido a cromatografía flash para proveer el compuesto (2c). El compuesto (2c) se disuelve en solvente, seguido por la adición de una base tal como LiOH 1M. Se burbujera aire a través de la solución durante 1 hora seguido por la adición de solvente. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta completarla (~24 horas). La solución se acidifica luego hasta pH~5, por ejemplo con ácido acético. El precipitado se filtra y se lava con agua desionizada, produciendo el compuesto (2d) dimérico. El sólido se suspende en MeCN, luego se concentra bajo presión reducida. El material recuperado se disuelve en HCl 4M en 1,4-dioxano y se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción (~2 horas). La reacción se concentra luego bajo presión reducida y se tritura con EtOAc. El producto se filtra, se lava con EtOAc y se seca al vacío para proveer el compuesto (2^{ii}). Los ejemplos del compuesto (2b) incluyen *t*-butiléster del ácido (*(R)*-1-bencil-2-hidroxietil)carbámico.

Preparación del compuesto ácido sulfanílico quiral (2^{iii})

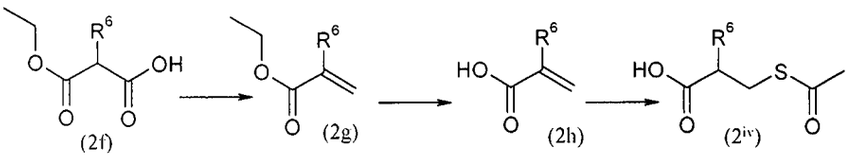


(2e) (2^{iii})

El compuesto (2e) se forma por disolución de un compuesto tal como D-leucina (para R^6 = isobutilo, por ejemplo) en HBr 3M (acuoso) y se enfría a 0 °C. Se agrega una solución de $NaNO_2$ en agua y la reacción se agita a 0 °C hasta completarla (~ 2,5 horas). La reacción se extrae luego con EtOAc, se lava con NaCl saturado acuoso, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para obtener el compuesto (2e). El compuesto (2e) se combina con tioacetato

de potasio o tioacetato de sodio y DMF, y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta completarla (~ 1 hora). Se agrega agua. La reacción se extrae luego con EtOAc, se lava con NaCl saturado acuoso, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para proveer el compuesto (2^{iii}). El producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. Los ejemplos del compuesto (2e) incluyen ácido *(R)*-2-bromo-4-metilpentanoico. Los ejemplos del compuesto (2^{iii}) incluyen ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico.

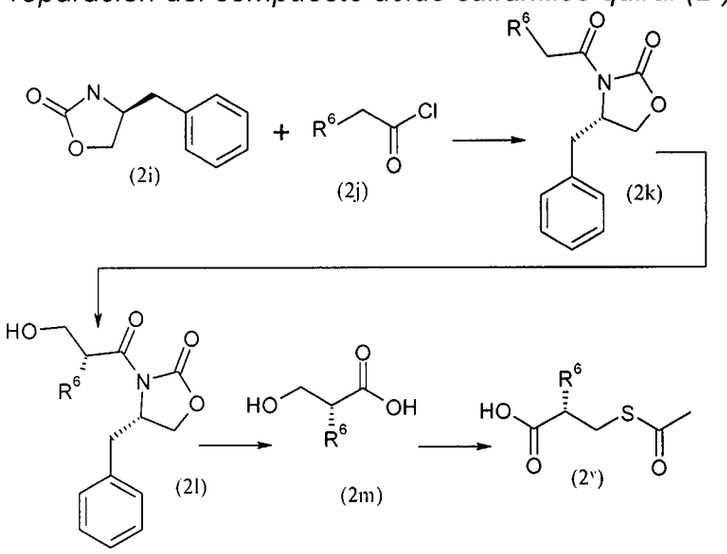
Preparación del compuesto ácido sulfanílico (2^{iv})



El compuesto (2f) se mezcla con dietilamina y se enfría en un baño de hielo. Luego se agrega una solución acuosa de formaldehído (37%) y la mezcla se agita a 0 °C durante aproximadamente 2 horas, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se extrae luego con éter, se lava, seca, y evapora hasta secar, para proveer compuesto (2g). El compuesto (2g) se disuelve luego en 1,4-dioxano, y se agrega una solución de NaOH 1M. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta completarla (aproximadamente 2 días). El solvente orgánico se elimina al vacío, y el residuo acuoso se lava con EtOAc y se acidifica hasta pH 1 aproximadamente con HCl concentrado. El producto se extrae con EtOAc, se seca y se evapora hasta secar para obtener el compuesto (2h). El compuesto (2h) se combina con ácido tiolacético (10 ml), y la mezcla se agita a 80 °C hasta completarla (aproximadamente 2 horas), luego se concentra hasta secar para obtener el compuesto (2^{iv}), que se disuelve en tolueno y se concentra para remover toda traza de ácido tiolacético. Los ejemplos del compuesto (2f) incluyen

monoetiléster del ácido 2-bencilmalónico (R^6 = bencilo) y monoetiléster del ácido 2-isobutilmalónico (R^6 = isobutilo).

Preparación del compuesto ácido sulfanílico quiral (2^v)



El compuesto (2i), *(S)*-4-bencil-2-oxazolidinona, se encuentra disponible comercialmente. El compuesto (2j) típicamente también se encuentra disponible comercialmente o puede sintetizarse fácilmente. Por ejemplo, R^6-CH_2-COOH (por ejemplo, ácido isocaproico o ácido 3-fenilpropiónico) se disuelve en cloruro de metileno y se agrega cloruro de tionilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción (por ejemplo, durante la noche), y luego se concentra para proveer (2j). Los ejemplos del compuesto (2j) incluyen cloruro de 4-metilpentanoílo y cloruro de 3-fenilpropionilo.

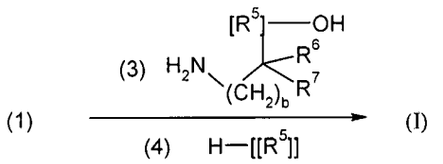
El compuesto (2i) se disuelve en un solvente adecuado y se enfría (-78 °C) bajo nitrógeno. Se agrega por gotas *n*-butil-litio en hexanos y se agita, seguido por la adición por gotas de (2j). La mezcla se agita a -78 °C, luego se calienta a 0 °C. Se agrega $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se extrae, se lava, se seca, se filtra y se

concentra para obtener (2k). El compuesto (2k) se disuelve en DCM y se agita a 0 °C bajo nitrógeno. Se agrega tetracloruro de titanio 1M, seguido por 1,3,5-trioxano, todos en solventes apropiados. Se agrega un segundo equivalente de tetracloruro de titanio 1M y la mezcla se agita a 0 °C hasta completar la reacción. La reacción se detiene luego con cloruro de amonio saturado. Se agregan solventes apropiados, la se extrae la fase acuosa y se combinan las capas orgánicas, se secan, se filtran y se concentran para proveer (2l), que luego se puede purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice o usar en el paso siguiente sin purificación adicional. El compuesto (2l) se disuelve en un solvente, al cual se agrega peróxido de hidrógeno 9 M en agua, seguido por la adición por gotas de hidróxido de litio monohidrato 1,5 M en agua. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita. Opcionalmente, se puede agregar hidróxido de potasio y calentar la mezcla a 60 °C, luego enfriar a temperatura ambiente. A esto se agrega una solución acuosa de sulfito de sodio seguido por agua y cloroformo. La capa acuosa se extrae, se acidifica y se extrae nuevamente. La capa orgánica se lava, se seca, se filtra y se evapora en un evaporador rotatorio para proveer (2m). Se disuelve trifenilfosfina en un solvente apropiado y se enfría a 0 °C (baño de hielo). Se agreag azodicarboxilato de diisopropilo por gotas y la mezcla se agita. El compuesto (2m) y ácido tioacético, disuelto en un solvente apropiado, se agregan por gotas a la mezcla. Después de la adición, la mezcla se elimina del baño de hielo y se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción (aproximadamente 3,5 horas), se concentra y luego se particiona. La capa orgánica se extrae y los extractos acuosos combinados se lavan, se acidifican y se extraen. La capa orgánica se lava nuevamente, se seca, se filtra y se se

evapora en un evaporador rotatorio para proveer el compuesto (2^v). Los ejemplos del compuesto (2^v) incluyen ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico.

Esquema II: Reacción de acoplamiento de péptidos

Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar por acoplamiento del compuesto (3) y del compuesto (1), donde A es -COOH, seguido por reacción con el compuesto (4). En los compuestos (1) y (3), la suma de a y b se encuentra en el rango de entre 0 y 11. En los compuestos (3) y (4), las porciones $[R^5]$ y $[[R^5]]$ representan porciones de la porción R^5. Por ejemplo, si R^5 es $-CH_2C(O)N(OH)H$, entonces $[R^5]$ sería $-CH_2C(O)-$ y $[[R^5]]$ sería $-N(OH)H$.



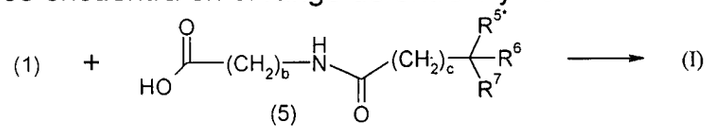
Esquema II

El acoplamiento de amida de los compuestos (1) y (3) se conduce típicamente a temperatura ambiente con reactivos de acoplamiento tales como pentafluorofenol combinado con EDC y DIPEA en solventes como por ejemplo DMF. Los compuestos (3) y (4) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en la técnica. Los ejemplos del compuesto (3) incluyen ácido 3-amino-4-(3-clorofenil)butírico. Los ejemplos del compuesto (4) incluyen H_2NOH, H_2NO-bencilo y H_2NO-*t*-butilo.

Esquema III: Reacción de acoplamiento de péptidos

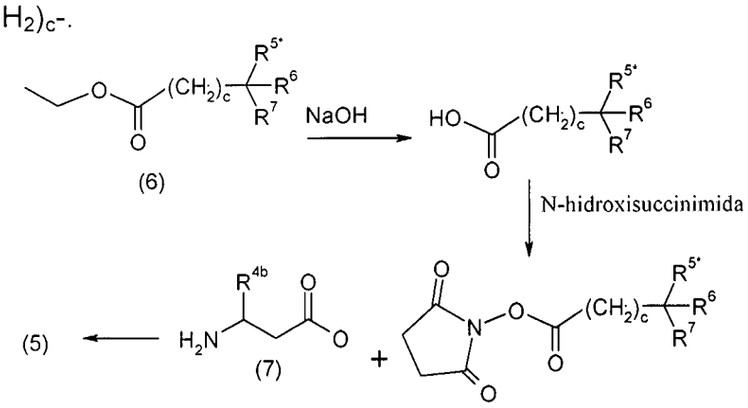
Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar por

acoplamiento de los compuestos (1) y (5) bajo condiciones formadoras de enlaces amida convencionales. Esta síntesis es particularmente útil en la preparación de los compuestos de la fórmula I donde se reemplaza más de una porción $-CH_2-$ en el alquileno por $-NR^{4a}-C(O)-$ o $-C(O)-NR^{4a}-$. En los compuestos representados a continuación, b será típicamente al menos 1 y la suma de a, b y c se encuentra en el rango de entre 1 y 10.



Esquema III

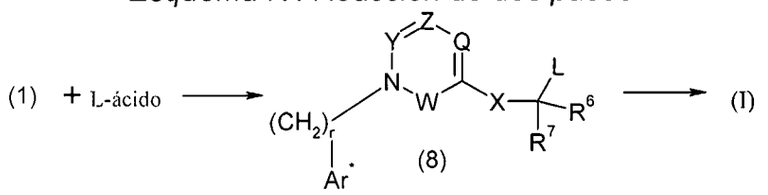
El compuesto (5) se forma por conversión del compuesto éster (6) en el ácido con una base, conversión del ácido en el éster dioxopirrolidinílico con N-hidroxisuccinimida, luego conversión del éster dioxopirrolidinílico con el compuesto (7) para formar el compuesto (5). El compuesto (5) puede contener uno o más sustituyentes R^{4b} sobre los átomos de carbono en las porciones $-(CH_2)_b-$ y/o $-(CH_2)_c-$.



El compuesto (6) se puede sintetizar fácilmente siguiendo las técnicas que se describen en la literatura, por ejemplo, Fournie-Zaluski et al., (1985) *J. Med. Chem.* 28(9):1158-1169). Los ejemplos del compuesto (6) incluyen etiléster del ácido 2-bencil-N-benciloximalonámico. El compuesto (7) se encuentra

disponible comercialmente o se puede sintetizar fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en la técnica. Este reactivo es particularmente útil cuando se sustituye un átomo de carbono en la porción alquileno en X por un grupo R^{4b}. Por ejemplo, el 1-metiléster del ácido 2-aminosuccínico es un ejemplo del compuesto (7) que es de utilidad para preparar compuestos en donde R^{4b} es -COOH, donde la porción R^{4b} se encuentra en una forma protegida, -COOMe.

Esquema IV: Reacción de dos pasos



Esquema IV

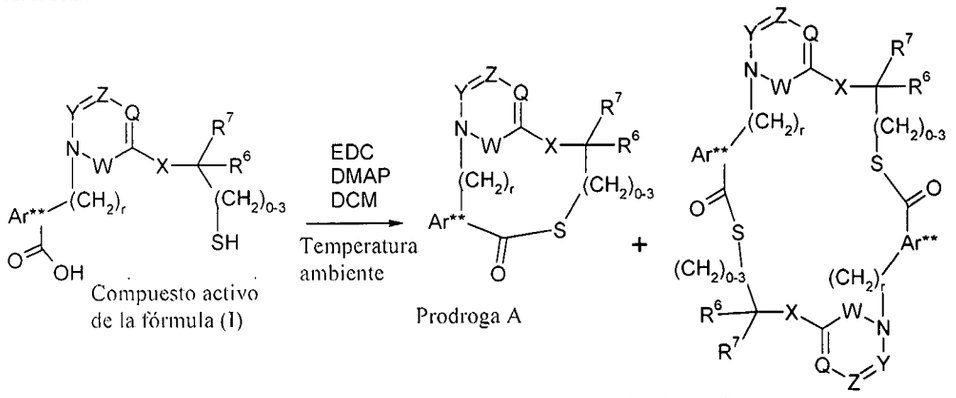
Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar mediante un método de dos pasos, donde el primer paso comprende la adición de un ácido alcanoico sustituido con halógeno ("L-ácido"), tal como ácido α-bromoisocaproico, al compuesto (1) para proveer el intermediario (8), donde L es un grupo saliente, tal como bromo. El intermediario (8) se hace reaccionar luego con un tiol o reactivo nucleofílico que contiene azufre que contiene al grupo R^{5*} deseado, por ejemplo, tioacetato de potasio o tiourea.

Si se desea, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I por contacto de la forma de ácido o base libre de un compuesto de la fórmula I con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

Esquema V: Síntesis de prodrogas

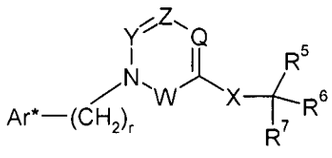
Las prodrogas se pueden sintetizar fácilmente usando las técnicas que se describieron antes. Además, las prodrogas se pueden formar por

modificación adicional de los compuestos activos de la fórmula I donde Ar**-COOH representa Ar-R^1 y R^5 es -C_{0-3}alquileno-SH, como se muestra a continuación:



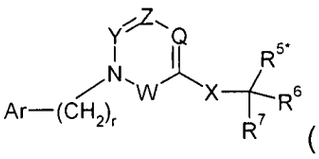
Por consiguiente, la prodroga A y la prodroga C se pueden sintetizar fácilmente a partir de la correspondiente prodroga activa.

Se cree que determinados intermediarios descritos en la presente son novedosos y por lo tanto, dichos compuestos se proveen como aspectos adicionales de la invención incluyendo, por ejemplo, los compuestos de fórmulas VIII, IX y X, y sales de los mismos:



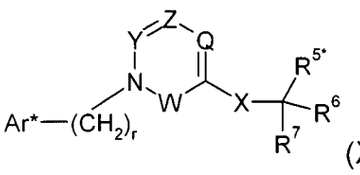
(VIII)

Donde Ar* es Ar-R^{1*}; Ar, r, Y, Z, Q, W, X y R^{5-7} son como se definieron para la fórmula I; y R^{1*} se selecciona entre -C(O)O-P^2, -SO_2O-P^5, -SO_2NH-P^6, -P(O)(O-P^7)$_2$, -OCH(CH_3)-C(O)O-P^2, -OCH(aril)-C(O)O-P^2 y tétrazol-5-il-P^4; donde P^2 es un grupo protector de carboxilo, P^4 es un grupo protector de tetrazol, P^5 es un grupo protector de hidroxilo, P^6 es un grupo protector de sulfonamida y P^7 es un grupo protector de fosfato;



(IX)

Donde Ar, r, Y, Z, Q, W, X y R^{6-7} son como se definieron para la fórmula I; R^{5*} se selecciona entre -C_{0-3}alquileno-S-P^3, -C_{0-3}alquileno-C(O)NH(O-P^5), -C_{0-3}alquileno-N(O-P^5)-C(O)R^{5d}, -C_{0-1}alquileno-NHC(O)CH_2S-P^3, -NH-C_{0-1}alquileno-P(O)(O-P^7)$_2$, -C_{0-3}alquileno-P(O)(O-P^7)-R^{5e}, -C_{0-2}alquileno-CHR^{5f}-C(O)O-P^2 y -C_{0-3}alquileno-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P^2; y R^{5d-h} son como se definieron para la fórmula I; donde P^2 es un grupo protector de carboxilo, P^3 es un grupo protector de tiol, P^5 es un grupo protector de hidroxilo y P^7 es un grupo protector de fosfato; y



(X)

Donde Ar* es Ar-R^{1*}; Ar, r, Y, Z, Q, W, X y R^{6-7} son como se definieron para la fórmula I; R^{1*} se selecciona entre -C(O)O-P^2, -SO_2O-P^5, -SO_2NH-P^6, -P(O)(O-P^7)$_2$, -OCH(CH_3)-C(O)O-P^2, -OCH(aril)-C(O)O-P^2 y tetrazol-5-il-P^4; R^{5*} se selecciona entre -C_{0-3}alquileno-S-P^3, -C_{0-3}alquileno-C(O)NH(O-P^5), -C_{0-3}alquileno-N(O-P^5)-C(O)R^{5d}, -C_{0-1}alquileno-NHC(O)CH_2S-P^3, -NH-C_{0-1}alquileno-P(O)(O-P^7)$_2$, -C_{0-3}alquileno-P(O)(O-P^7)-R^{5e}, -C_{0-2}alquileno-CHR^{5f}-C(O)O-P^2 y -C_{0-3}alquileno-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P^2; y R^{5d-h} son como se definieron para la fórmula I; donde P^2 es un grupo protector de carboxilo, P^3 es un grupo protector de tiol, P^4 es un grupo protector de tetrazol, P^5 es un grupo protector de hidroxilo, P^6 es un grupo protector de sulfonamida y P^7 es un grupo protector de fosfato. Por consiguiente, otro método de preparación de los compuestos de la invención comprende desproteger un compuesto de la fórmula VIII, IX o

X.

Se presentan detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos que se describen más adelante en los Ejemplos.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1). En una forma de realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición del receptor AT_1 frente al receptor AT_2. Los compuestos de la invención también poseen actividad de inhibición de neprilisina (NEP), es decir, los compuestos pueden inhibir la actividad enzima-sustrato. En otra forma de realización, los compuestos no exhiben una actividad inhibidora significativa de la enzima convertidora de angiotensina. Los compuestos de la fórmula I pueden ser drogas activas así como prodrogas. Por consiguiente, cuando se describe la actividad de los compuestos de la invención, se comprenderá que cualquiera de tales prodrogas tiene la actividad esperada una vez que son metabolizadas.

Una medida de la afinidad de un compuesto por el receptor AT_1 es la constante de inhibición (K_i) para la unión al receptor AT_1. El valor de pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la K_i. Una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad NEP es la concentración inhibidora (IC_{50}), que es la concentración del compuesto que da como resultado la inhibición medio máxima de conversión de sustrato por la enzima NEP. El valor de pIC_{50} es el logaritmo negativo en base 10 de la IC_{50}. Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad

antagonizante del receptor AT_1 y también actividad inhibidora de la enzima NEP son de particular interés, incluyendo los que exhiben un valor de pK_i en el receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 5,0 y exhiben un valor de pIC_{50} para NEP mayor o igual a aproximadamente 5,0.

En una forma de realización, compuestos de interés tienen una pK_i en el receptor AT_1 ≥ aproximadamente 6,0, una pK_i en el receptor AT_1 ≥ aproximadamente 7,0 o una pK_i en el receptor AT_1 ≥ aproximadamente 8,0. Los compuestos de interés también incluyen los que tienen un valor de pIC_{50} para NEP ≥ aproximadamente 6,0 o un valor de pIC_{50} para NEP ≥ aproximadamente 7,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen una pK_i en el receptor AT_1 dentro del rango de aproximadamente 8,0-10,0 y una pIC_{50} para NEP dentro del rango de aproximadamente 7,0-10,0.

En otra forma de realización, los compuestos de particular interés tienen una pK_i para la unión al receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 7,5 y una pIC_{50} para la enzima NEP mayor o igual a aproximadamente 7,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 8,0 y una pIC_{50} mayor o igual a aproximadamente 8,0.

Se hace notar que en algunos casos, los compuestos de la invención, si bien aún tienen una actividad doble, pueden tener ya sea una actividad antagonista del receptor AT_1 débil o una actividad de inhibición de NEP débil. En tales casos, los especialistas en la técnica comprenderán que estos compuestos aún tienen utilidad primariamente como inhibidor de NEP o como un antagonista del receptor AT_1, respectivamente, o tienen utilidad como herramientas de investigación.

Los ejemplos de ensayos para determinar las propiedades de los

compuestos de la invención, tal como la actividad de unión al receptor AT_1 y/o la actividad de inhibición de NEP, se describen en los Ejemplos e incluyen a modo ilustrativo y no en un sentido limitativo, ensayos que miden la unión de AT_1 y AT_2 (descrito en el Ensayo 1) y la inhibición de NEP (descrito en el Ensayo 2). Los ensayos secundarios que son de utilidad incluyen ensayos para medir la inhibición de ACE (también se describe en el Ensayo 2) y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrita en Sulpizio et al., (2005) *JPET* 315:1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibidoras *in vivo* para ACE, AT_1 y NEP en ratas anestesiadas se describe en el Ensayo 3 (véase también Seymour et al., *Hypertension* 7(Supl I):I-35-I-42, 1985 y Wigle et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528, 1992), donde se mide la inhibición de AT_1 como el porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina II, la inhibición de ACE se mide como el porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina I y la inhibición de NEP se mide como el aumento de la guanosina 3',5'-monofosfato cíclica urinaria (cGMP). Los ensayos *in vivo* que son útiles incluyen el modelo de rata espontáneamente hipertensiva consciente (SHR), que es un modelo de hipertensión dependiente de renina de utilidad para medir el bloqueo del receptor AT_1 (descrito en el Ensayo 4; véase también Intengan et al., (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 y Badyal et al., (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362), y el modelo en rata de sal acetato de desoxicorticosterona conciente (DOCA-salt), es es un modelo de hipertensión dependiente del volumen de utilidad para medir la actividad de NEP (descrito en el Ensayo 5; véase también Trapani et al., (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan et al., (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, y Badyal et al.,

(2003) *supra*). Ambos modelos SHR y DOCA-sal son de utilidad para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para reducir la presión sanguínea. El modelo de DOCA-sal también es de utilidad para medir la capacidad de un compuesto de prueba para prevenir o demorar una elevación de la presión sanguínea. Se espera que los compuestos de la invención antagonicen al receptor AT_1 y/o inhiban a la enzima NEP en cualquiera de los ensayos enumerados antes o en ensayos de naturaleza similar. Por lo tanto, los ensayos mencionados precedentemente son útiles para determinar la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensivos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención pueden demostrarse usando otros ensayos *in vitro* y *in vivo* bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Se espera que los compuestos de la invención sean de utilidad para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas que responden a un antagonismo del receptor AT_1 y/o a la inhibición de NEP. Por consiguiente, se espera que los pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado antagonizando al receptor AT_1 y/o inhibiendo la enzima NEP puedan ser tratados mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, al antagonizar al receptor AT_1 y así interferir con la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, se espera que estos compuestos sean de utilidad para prevenir el incremento de la presión sanguínea producida por la angiotensina II, un potente vasopresor. Además, al inhibir a NEP, se espera asimismo que los compuestos potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que son metabolizados por NEP, tal como los péptidos natriuréticos, bombesina,

bradiquininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y el péptido vasoactivo intestinal. Por ejemplo, al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención sean de utilidad para tratar glaucoma. También se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, sobre los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

Se espera que los compuestos de la invención sean de utilidad en el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares y renales. Las enfermedades cardiovascular que son de particular interés incluyen insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia cardíaca descompensada aguda y crónica. Las enfermedades renales que son de particular interés incluyen nefropatía diabética y enfermedad renal crónica. Una forma de realización de la invención está dirigida a un método de tratamiento de hipertensión, que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente para disminuir la presión sanguínea del paciente. En una forma de realización, el compuesto se administra como una forma de dosificación oral.

Otra forma de realización de la invención está dirigida a un método de tratamiento de insuficiencia cardíaca, que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente para disminuir la presión sanguínea y/o mejorar las funciones

renales. En una forma de realización, el compuesto se administra como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar una insuficiencia cardíaca, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, péptidos natriuréticos y antagonistas del receptor de adenosina.

También se espera que los compuestos de la invención sean de utilidad en una terapia preventiva, por ejemplo para prevenir el avance de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, prevenir la restenosis arterial después de una angioplastia, prevenir el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de operaciones vasculares, prevenir la aterosclerosis y prevenir la angiopatía diabética.

Además, como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la encefalinasa, que inhibirá la degradación de las encefalinas endógenas y por consiguiente dichos compuestos también pueden ser de utilidad como analgésicos. Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitusivos y agentes antidiarreicos (por ejemplo, para el tratamiento de diarrea acuosa), así como también sean de utilidad en el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos reproductores (por ejemplo, esterilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), y disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo disfunción eréctil masculina y trastorno de excitación sexual femenina. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean de utilidad en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, que a menudo se define como la dificultad o incapacidad de

pacientes femeninas de obtener satisfacción en la expresión sexual. Esto abarca una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos incluyendo, a modo ilustrativo y no en un sentido limitativo, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual. Cuando se usan para tratar tales trastornos, en especial la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDE5, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógenos, andrógenos y estrógenos.

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día puede ser predeterminada o puede determinarse sobre una base individual para cada paciente teniendo en cuenta numerosos factores, incluyendo la naturaleza y severidad de la condición del paciente, la condición bajo tratamiento, la edad, el peso y el estado de salud general del paciente, la tolerancia de la paciente al agente activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y de toxicología del compuesto y de cualquier agente secundario administrado y semejantes. El tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosificación predeterminada o una dosificación determinada por el médico a cargo, y continuará por un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes bajo tal tratamiento serán monitoreados típicamente sobre una base de rutina para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de hipertensión, se pueden usar

mediciones de la presión sanguínea para determinar la eficacia del tratamiento. Hay indicadores similares para otras enfermedades y condiciones descritas en la presente, que son bien conocidos y fácilmente disponibles para el médico a cargo del tratamiento. El monitoreo continuo por el médico asegurará la adminstración de la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento dado, así como también facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular valor cuando también se administran agentes secundarios, ya que la selección, dosificación y duración de la terapia con los mismos también puede requerir ajustes. De esta manera, se puede ajustar el régimen de tratamiento y el programa de dosificación durante el transcurso de la terapia de modo que será administrada la menor cantidad de agente activo que exhiba la eficacia deseada y, además, que la administración solamente continuará mientras sea necesario para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

Dado que los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y/o actividad de inhibición de la enzima NEP, dichos compuestos también son de utilidad como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicos que tienen receptores AT_1 o una enzima NEP, por ejemplo para estudiar las enfermedades donde el receptor AT_1 o la enzima NEP cumple un rol. Se puede emplear cualquier sistema o muestra biológica adecuada que posea receptores AT_1 y/o una enzima NEP en dichos estudios, los cuales podrán realizarse *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicos apropiados para dichos estudios que son representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados,

mamíferos (como por ejemplo ratones, ratas, cobayos, conejos, perros, cerdos, humanos, etc.) y semejantes, siendo los mamíferos de particular interés. En una forma de realización particular de la invención se antagoniza un receptor AT_1 en un mamífero mediante la administración de una cantidad antagonizante de AT_1 de un compuesto de la invención. En otra forma de realización particular, se inhibe la actividad dela enzima NEP en un mamífero mediante la administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación al conducir ensayos biológicos usando dichos compuestos.

Cuando se usan como una herramienta de investigación, típicamente se pone un sistema o muestra biológica que comprende un receptor AT_1 y/o una enzima NEP en contacto con una cantidad antagonizante del receptor AT_1 o inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de exponer el sistema o la muestra biológica al compuesto, se determinan los efectos de antagonizar al receptor AT_1 y/o de inhibir la enzima NEP usando procedimientos y equipos convencionales, tal como medición de la unión al receptor en un ensayo de unión o medición de los cambios mediados por el ligando en un ensayo funcional. La exposición abarca el contacto de células o tejidos con el compuesto, administración del compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración *i.p.*, *i.v.* o *s.c.*, y semejantes. Este paso de determinación puede comprender la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede comprender realizar una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta comprende, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema o la muestra biológica usando

procedimientos y equipos convencionales, tal como ensayos de unión a radioligando y medición de los cambios mediado por el ligando en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad antagonizante del receptor AT_1 y/o una cantidad inhibidora de la enzima NEP. Típicamente, el paso de determinación comprenderá determinar los efectos mediados por el ligando del receptor AT_1 y/o determinar los efectos de inhibir la enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por consiguiente también son de utilidad en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos con actividad antagonizante del receptor AT_1 y/o actividad inhibidor de NEP. De esta manera, un compuesto de la invención se usa como un estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de prueba y con compuestos de la invención para identificar los compuestos de prueba que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si hubiere alguna. Por ejemplo, los datos de K_i (determinados, por ejemplo, mediante un ensayo de unión) para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de K_i para un compuesto de la invención con el fin de identificar aquellos compuestos de prueba que presentan las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de prueba que tienen un valor de K_i aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si alguna. Dicho aspecto de la invención incluye, como formas de realización separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) y el análisis de los

datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés. Por consiguiente, un compuesto de prueba puede evaluarse en un ensayo biológico, mediante un método que comprende los pasos de: (a) conducir un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proveer un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proveer un segundo valor de ensayo; en donde el paso (a) se conduce ya sea antes, después o concurrentemente con el paso (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de unión al receptor AT_1 y un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención se administran típicamente a un paciente bajo la forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrársele al paciente a través de cualquier ruta de administración aceptable, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, por inhalación, tópica (incluyendo transdérmica), ocular y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo por vía oral, en múltiples dosis por día (por ejemplo, dos, tres o cuatro veces por día), en una sola dosis diaria o una sola dosis semanal. Se comprenderá que se podrá usar cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, la base libre, el ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea apropiada para el modo de administración particular, en las composiciones farmacéuticas, según se describe en la presente.

Por lo tanto, en una forma de realización, la invención está dirigida a una

composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Si se desea, las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Cuando se describen las composiciones, el "compuesto de la invención" también se puede mencionar en la presente como el "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el vehículo. Por consiguiente, se comprenderá que el término "agente activo" incluye a los compuestos de la fórmula I, así como sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los especialistas en la técnica comprenderán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de la cantidad terapéuticamente eficaz, tal como en composiciones a granel, o menos que una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para una administración múltiple para alcanzar la cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, la composición va a contener entre aproximadamente 0,01-95% en peso de agente activo, incluyendo, entre aproximadamente 0,01-30% en peso, tal como entre aproximadamente 0,01- 10% en peso, donde la cantidad real depende de la propia formulación, la ruta de administración, la frecuencia de dosificación y semejantes. En una forma de realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente 5-70% en peso o entre aproximadamente 10-60% en peso de agente activo.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La selección de un vehículo o

excipiente particular, o de combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración usado para tratar un paciente, o del tipo de condición médica o estado de enfermedad particular. Respecto de esto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular está dentro del alcance de los especialistas en la técnica farmacéutica. Además, los vehículos o excipientes usados en dichas composiciones se encuentran disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero en un sentido no limitativo, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, como por ejemplo hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina

isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarburos y fluorohidrocarburos; y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o combinando exhaustiva e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante uniformemente mezclada se puede conformar o cargar luego en tabletas, cápsulas, píldoras, canisters, cartuchos, dosificadores y semejantes, usando procedimientos y equipos convencionales.

En las formulaciones donde el compuesto de la invención contiene un grupo tiol, conviene tener en cuenta la necesidad de minimizar o eliminar la oxidación del tiol para formar un disulfuro. En las formulaciones sólidas, esto se puede lograr reduciendo el tiempo de secado, disminuyendo el contenido de humedad de la formulación, y incluyendo materiales tales como ácido ascórbico, ascorbato de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio, así como materiales tales como una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina. En las formulaciones líquidas, se puede mejorar la estabilidad del tiol mediante la adición de aminoácidos, antioxidantes o una combinación de edetato disódico y ácido ascórbico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son apropiadas para la administración por vía oral. Las composiciones adecuadas para una administración oral se pueden encontrar en la forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, comprimidos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite-

en-agua o de agua-en-aceite; elixires o jarabes; y semejantes; cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando es para una administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, tabletas, píldoras y semejantes), la composición comprenderá típicamente al agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes que demoran la solubilización, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes amortiguadores.

También puede haber agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes presentes en las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de agentes de recubrimiento para las tabletas, para las cápsulas, para las píldoras y semejantes incluyen aquellos usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de

polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico, trimetilato de acetato de celulosa, carboximetiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, y semejantes. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y semejantes; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y semejantes; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y semejantes.

Las composiciones también pueden formularse para obtener la liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables; u otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacantes, y pueden ser formuladas de manera que liberen el agente activo solamente o con preferencia en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en una forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descriptos previamente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación

líquidas típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, castor y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de éstos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando se desea una administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación individual" hace referencia a una unidad físicamente discreta, apropiada para administrarle una dosis a un paciente, es decir, una unidad que contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y semejantes.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención son adecuadas para una administración inhalada, y típicamente se encontrarán en la forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de administración bien conocidos, tal como un nebulizador, polvo seco o un inhalador de dosis medida. Los dispositivos

nebulizadores producen un flujo de aire a gran velocidad que causa un rociado de la composición en la forma de una nieblra que es llevada dentro del tracto respiratorio del paciente. Un ejemplo de formulación de nebulizador comprende al agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o se micronizará y combinará con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire que inspira el paciente. Un ejemplo de formulación de polvo seco comprende al agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilláctido-co-glicólido y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo usando un gas propelente comprimido. Un ejemplo de una formulación de dosis medida comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales formulaciones incluyen co-solventes, tales como etanol o pentano, y agentes tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y laurilsulfato de sodio. Dichas composiciones típicamente se preparan agregando un fluorhidroalcano enfriado o presurizado a un recipiente apropiado que contiene sal, etanol (si está presente) y el agente tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, la sal se micronIza y luego se combina con el propelente. Como alternativa, se puede preparar una formulación en suspensión secando a chorro un recubrimiento de agente tensioactivo sobre partículas micronizadas de agente activo. Luego se carga la formulación en un recipiente metálico de aerosol, que forma una porción del

inhalador.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se suministra en una solución, suspensión o emulsión estéril. Los ejemplos de solventes para preparar dichas formulaciones incluyen agua, salina, alcoholes de bajo peso molecular tal como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácidos grasos tal como oleato de etilo y semejantes. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizadores, estabilizadores, preservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Los agentes tensioactivos, agentes estabilizantes adicionales o agentes para ajustar el pH (ácidos, bases o soluciones amortiguadoras) y anti-oxidantes son de particular utilidad para proveer estabilidad a la formulación, por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces éster y amida, o la dimerización de los tioles que pueden estar presentes en el compuesto. Estas formulaciones pueden esterilizarse usando un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor. En una forma de realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa ciclodextrina como vehículo farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades α-D-glucopiranosa ligadas en las posiciones 1,4 por medio de enlaces en amilasa, β-ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen derivados de ciclodextrina tal como ciclodextrinas de éter de hidroxipropilo y sulfobutilo tal como hidroxipropil-β-ciclodextrina y sulfobutiléter de β-ciclodextrina. Los

ejemplos de soluciones amortiguadoras para dichas formulaciones incluyen soluciones amortiguadoras basadas en ácido carboxílico tal como soluciones amortiguadoras de citrato, lactato y maleatos.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica, usando sistemas de administración transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto puede mezclarse con potenciadores de la permeabilidad, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y semejantes, y puede incorporarse en un parche o en un sistema de administración similar. En dichas composiciones transdérmicas pueden usarse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelatinizantes, emulsionantes y amortiguadores, si se lo desea.

Si se lo desea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos. Por consiguiente, en una forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otras drogas que se co-administran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además una o más drogas (también denominados "agente(s) secundarios(s)") seleccionados del grupo de diuréticos, bloqueantes del receptor adrenérgico β_1, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1, inhibidores de neprilisina, agentes anti-inflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes antilipídico, agentes anti-diabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, enzima convertidora de angiotensina/inhibidores de neprilisina y combinaciones de los mismos. Dichos agentes terapéuticos

son bien conocidos en la técnica, y ejemplos de los mismos se describen más adelante. Al combinar un compuesto de la invención con un agente secundario, se puede lograr una terapia triple; la actividad antagonista del receptor AT_1, actividad de inhibición de NEP y actividad asocida con el agente secundario (por ejemplo, bloqueante del receptor adrenérgico β_1) se puede lograr usando solamente dos componentes activos. Dado que las composiciones que contienen dos componentes activos típicamente son más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, tales composiciones de dos componentes proporcionan una ventaja significativa frente a las composiciones que contienen tres componentes activos. Por lo tanto, en aún otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se puede incluir un tercer, cuarto, etc. agente activo en la composición. En una terapia combinada, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de los agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad administrada típicamente en una monoterapia.

Los compuestos de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene a ambos agentes; o cada agente puede estar en composiciones separadas y distintas que son administradas al paciente simultáneamente o en tiempos separados. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos pueden

combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición típicamente se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra posteriormente en una cantidad efectiva para el uso terapéutico, usando cualquiera de las rutas descriptas en la presente.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distinguibles antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente unos con otros antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en ocasiones diferentes como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un conjunto de elementos. Cuando se administran en tiempos separados, el agente secundario típicamente se administrará menos que 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, variando en un rango entre concurrente con la administración del compuesto de la invención y aproximadamente 24 horas después de la dosis. También se conoce como administración secuencial. Por consiguiente, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral simultáneamente o sucesivamente con otro agente activo usando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, donde secuencial o sucesivo puede significar que está siendo administrado inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún momento posterior predeterminado (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). Como alternativa, la combinación se puede administrar mediante diferentes

rutas de administración, es decir, una por vía oral y la otra por inhalación.

En una forma de realización, el conjunto de elementos comprende una primer forma de dosificación que comprende un compuesto de la invención y al menos una forma de dosificación adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios indicados en la presente, en cantidades suficientes como para poder realizar los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc,) forma de dosificación comprenden juntos una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica en un paciente.

Cuando se incluyen uno o más agentes secundarios, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de modo tal que típicamente se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se co-administran con un compuesto de la invención. El agente secundario se puede encontrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un estereoisómero ópticamente puro y semejantes. El agente secundario también se puede encontrar en la form de una prodroga, por ejemplo, un compuesto que contiene un grupo ácido carboxílico que ha sido esterificado. Por consiguiente, los agentes secundarios enumerados a continuación pretenden indlcuir todas dichas formas, y se encuentran disponibles comercialmente o se puede preparar usando procedimientos y reactivos convencionales.

En una forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un diurético. Los ésteres representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo: inhibidores de anhidrasa carbónica tal como

acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos contínuos, que incluyen derivados de sulfonamida tal como acetazolamida, ambusida, azosernida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos de no-sulfonamida tal como ácido etacrínico y otros compuestos del ácido fenoxiacético tal como ácido tienilico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tal como manitol; diuréticos de ahorro de potasio, los cuales incluyen antagonistas de aldosterona tal como espironolactona, e inhibidores de los canales de Na^+ tal como amilorida y triamtereno; diuréticos tiazida y tipo tiazida tal como altiazida, bendroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, benztiazida, butiazida, clortalidone, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida y triclorometiazida; y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el diurético se selecciona entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortaalidona, diclorfenamida, ácido etacrinico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y combinaciones de los mismos. El diurético será administrado en una cantidad suficiente como para suministrar entre aproximadamente 5-50 mg por día, más típicamente 6-25 mg por día, siendo las dosificaciones comunes 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un bloqueante del receptor adrenérgico β_1. Los bloqueantes del receptor adrenérgico β_1 representativos incluyen, pero en un sentido no

limitativo, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridine, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol , moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el bloqueante del receptor adrenérgico β_1 se selecciona entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un bloqueante de canales de calcio. Los bloqueantes de los canales de calcio representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, amlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, benciclana, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, ercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadil, terodilina, tiapamil, verapamil y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el bloqueante de canales de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipine, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil y

combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de ACE representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, acupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin , spirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona entre: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor AT_1, también como bloqueante del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARBs). Los ARB representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, abitesartán, benzilosartán, candesartán, cilexetilo candesartán , elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán, opomisartán, pratosartán, ripisartán, saprisartán, saralasina, sarmesina, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el ARB se selecciona entre candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de sales incluyen eprosartán mesilato, losartán sal de potasio y olmesartán medoxomilo. Típicamente, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proveer entre

aproximadamente 4-600 mg por dosis, con ejemplos de dosificaciones diarias que varían en un rango de 20-320 mg por día.

En otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo: candoxatrilo; candoxatrilato; dexecadotril ((+)-N-[2*(R)*-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicinbenciléster); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido *(S)*-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (N-[9*(R)*-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclodecan-2*(S)*-ilcarbonil]-4*(R)*-hidroxi-L-prolinabenciléster); derivados del ácido 3-(l-carbamoilciclohexil)propiónico que se describen en WO 2006/027680 de Hepworth et al., (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2*(R)*-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidona; retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenpropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 (*(S)*-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su prodroga SCH-34826 (*(S)*-N-[N-[1-[[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (N-[2*(S)*-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina etiléster); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanoico); tiorfano y su prodroga racecadotrilo; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino] ciclohexancarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-

ciclopentilmetil}-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido *(R)*-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y etiléster del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (WO 2007/056546); daglutrilo [ácido *(3S,2'R)*-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-acético] descrito en WO 2007/106708 de Khder et al., (Novartis AG); y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona entre candoxatrilo, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidona, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano y combinaciones de los mismos. El inhibidor de NEP será administrado en una cantidad suficiente para suministrar entre aproximadamente 20-800 mg por día, con dosificaciones diarias típicas que varían en un rango de 50-700 mg por día, más comúnmente 100-600 ó 100-300 mg por día.

En aún otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente anti-inflamatorio no esteroide (NSAID). Los NSAID representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo: acemetacina, ácido acetil salicilico , alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamola, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofen, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizola, lornoxicam, meclofenamato,ácido meclofenámico, ácido

mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflumico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico , tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el NSAID se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y combinaciones de los mismos.

En aún otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antilipídico. Los agentes antilipídicos representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, estatinas tal como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP); y combinaciones de los mismos.

En aún otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente anti-diabético. Los agentes anti-diabéticos representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo: inyectables tales como insulina y derivados de insulina; drogas eficaces por vía oral incluyendo biguanidas tal como metformina, antagonistas de glucagon, inhibidores de α-glucosidasa tal como acarbosa y miglitol, meglitinidas tal como repaglinida, oxadiazolidindionas, sulfonilureas tal como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida y tolazamida, tiazolidindionas tal como pioglitazona y rosiglitazona; y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, un compuesto de la invención se administra

en combinación con un agente anti-trombótico. Los agentes anti-trombóticos representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, aspirina, agentes antiplaquetarios, heparina y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, ejemplos de los cuales incluyen, pero en un sentido no limitativo, aliskiren, enalkiren, remikiren y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina, donde los ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero en un sentido no limitativo, bosentán, darusentán, tezosentán y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de enzima convertidora de endotelina, ejemplos de los cuales incluyen, pero en un sentido no limitativo, fosforamidona, CGS 26303 y combinaciones de los mismos. En aún otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista de aldosterona, de los cuales los ejemplos representativos incluyen, pero en un sentido no limitativo, eplerenona, espironolactona y combinaciones de los mismos.

Los agentes terapéuticos combinados también pueden ser de ayuda en otras terapias combinadas con los compuestos de la invención. Por ejemplo, una combinación del inhibidor de ACE enalapril (en la forma de la sal maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa con la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueante de canales de calcio amlodipina (en la forma de la sal besilato) y el ARB olmesartán (en la forma de la prodroga medoxomilo) o a combinación de un bloqueante de canales de calcio y una estatina, también pueden emplearse todos junto con los compuestos de la

invención. Los agentes de doble acción también pueden ser de ayuda en otras terapias combinadas con los compuestos de la invención. Por ejemplo, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina/neprilisina (ACE/NEP) tales como: AVE-0848 (ácido *(4S,7S,12bR)*-7-[3-metil-2*(S)*-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto relacionado; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3*(S)*-[3-fenil-2*(S)*-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1*(S)*-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2*(S)*-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptofano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3*(S)*-metil-2*(S)*-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2*(S)*-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2*(S)*-(mercaptometil)-3*(R)*-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1*(S)*-carboxi-2-[N2-(metansulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina; y combinaciones de los mismos, también se pueden incluir. En una forma de realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat y combinaciones de los mismos.

Otros agentes terapéuticos, tales como agonistas del receptor

adrenérgico α_2 y antagonistas del receptor de vasopresina, también pueden ser de ayuda en una terapia combinada. Los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico α_2 incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina. Los ejemplos de antagonistas del receptor de vasopresina incluyen tolvaptán.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención:

Ejemplo de cápsulas de gelatina dura para una administración oral

Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por aspiración y 10 g de estearato de magnesio. La composición resultante se carga luego en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Como alternativa, se mezcla exhaustivamene un compuesto de la invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz N° 45 mesh U.S. y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación en cápsula de gelatina para administración oral

Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (100 mg) con monooleato de polioxietilensorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga luego en una cápsula de gelatina (300 mg de composición por cápsula).

Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 260 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga luego en una cápsula de gelatina (Tamaño N° 1, White, Opaque) (300 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación en tableta para administración oral

Se hace pasar un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) a través de un tamiz N° 20 mesh U.S. y se mezclan exhaustivamente. Los gránulos así producidos se secan a 50-60 °C y se pasan a través de un Tamiz N° 16 mesh U.S.. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución 10% en agua estéril) con carboximetilalmidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), y esta mezcla se hace pasar luego a través de un tamiz N° 16 mesh U.S.. El carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio y talco se agregan a los gránulos. Después de mezclar, se comprime la mezcla en una máquina tableteadora para obtener una tableta con un peso de 100 mg.

Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), humo de dióxido de silicona (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime luego para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (400 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla se comprime luego para formar una tableta monorranurada (600 mg de composición por tableta).

Como alternativa, se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (100 mg) con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se muele hasta un polvo fino. Se mezcla celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) con la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar tabletas (100 mg de activo por tableta).

Ejemplo de formulación en suspensión para administración oral

Se mezclaron los siguientes ingredientes para formar una suspensión que contenía 100 mg de agente activo por cada 10 ml de suspensión.

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
VEEGUM® K (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

Ejemplo de formulación líquida para administración oral

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

hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de $NaHCO_3$ 5%, con o sin ciclodextrina.

Ejemplo de formulación inyectable para administración por inyección

Se mezcla un compuesto de la invención (0,2 g) con solución amortiguadora de pH al acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución que se obtiene como resultado se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y luego se agrega suficiente agua para inyección como para dar un volumen total de 20 ml. Luego se filtra la mezcla a través de un filtro estéril (0,22 micrón) para dar una solución estéril apropiada para administrar por inyección.

Ejemplos de composiciones para administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se micronizа y luego se combina con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada se carga luego en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra usando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

Como alternativa, se dispersa un compuesto micronizado de la invención (10 g) en una solución preparada por disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión que se obtiene como resultado se seca por aspersión y luego se micronizа para formar una composición micronizada que comprende partículas con una medios del diámetro menor de aproximadamente 1,5 µm. Luego se carga la composición micronizada dentro de cartuchos para inhalador de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente como para proveer entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg del compuesto de la

invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

Como alternativa, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) en solución amortiguadora de citrato salina isotónica (pH 5) (125 ml). La mezcla se agita y sonica hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se controla y ajusta, de ser necesario, a pH 5 agregando lentamente hidróxido de sodio acuoso 1N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que suministra entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis.

EJEMPLOS

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proveen para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no constituyen una limitación del alcance de la invención de manera alguna salvo que se indique lo contrario.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, salvo que se indique lo contrario, y cualquier otra abreviatura utilizada en la presente y no definida tiene su significado convencional generalmente aceptado:

ACE	enzima convertidora de angiotensina
APP	aminopeptidasa P
AT_1	angiotensina II tipo 1 (receptor)
AT_2	angiotensina II tipo 2 (receptor)
BSA	seroalbúmina bovina
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	*N*,*N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfóxido
Dnp	2,4-dinitrofenilo
DOCA	acetato de desoxicorticosterona
EDC	clorhidrato de N-[3-(dimetilaminopropil]-N'-etiilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
EGTA	etilenglicol *bis*(β-aminoetil éter)-ácido N,N,N'N'-tetraacético
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio
Mca	(7-metoxicoumarin-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
$NaBH_3CN$	cianoborohiduro de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NEP	neprilisina (EC 3.4.24.11)
PBS	solución amortiguadora de fosfato salina
SHR	rata espontáneamente hipertensiva
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroximetil)aminometano
Tween-20	monolaurato de polietilenglicol sorbitón

Salvo que se especifique lo contrario, todos los materiales, como por ejemplo reactivos, materiales de partida y solventes, se adquirieron de

proveedores comerciales (como por ejemplo Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y semejantes) y se utilizaron sin purificación adicional.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. La evolución de las reacciones se siguió por cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC anal.) y espectrometría de masa, cuyos detalles se indican en ejemplos específicos. Los solventes usados en la HPLC analítica fueron: el solvente A era 98% de agua/2% de MeCN /1,0 ml/l de TFA; el solvente B era 90% de MeCN/10% de agua/1,0 ml/l de TFA.

Las mezclas de reacción fueron sometidas a tratamiento posterior de aislamiento y purificación como se describe específicamente para cada preparación o ejemplo; comúnmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción y otros métodos de purificación tal como cristalización dependiente de temperatura y solvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción fueron purificadas de manera rutinaria mediante HPLC preparativa, típicamente usando empaquetamientos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyents convencionales. La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo de manera convencional, por espectrometría de masa y ^{1}H-RMN. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en solvente deuterado (CD_3OD, $CDCl_3$ o DMSO-d_6) y los espectros ^{1}H-RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) bajo condiciones de observación convencionales. La identificación por espectrometría de masa de los compuestos se efectuó de manera convencional, mediante un método de ionización con electroatomización (ESMS), con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o con un instrumento Agilent

(Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

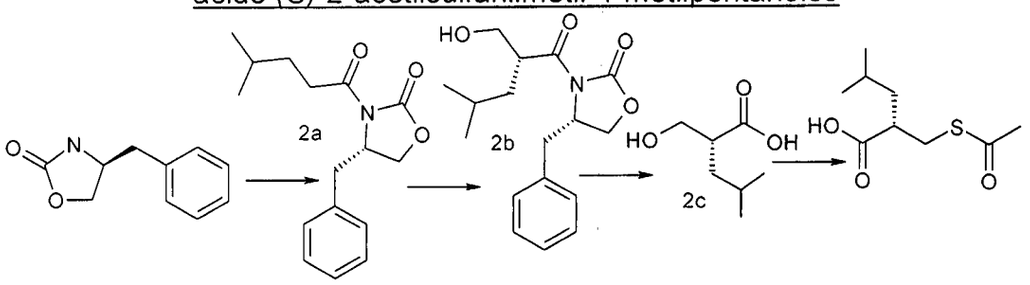
PREPARACIÓN 1

Cloruro de 4-Metilpentanoilo

Se disolvió ácido isocaproico (10,0 g, 86,1 mmol) en cloruro de metileno (30,0 ml, 468,0 mmol), y se agregó cloruro de tionilo (18,8 ml, 258 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se evaporó por rotación para proveer el compuesto del título, el cual se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

PREPARACIÓN 2

ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico



(S)-4-Bencil-3-(4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2a): Se disolvió *(S)*-4-bencil-2-oxazolidinona (15,1 g, 85,0 mmol) en THF (200 ml, 2,5 mol), se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno, y se agitó por 10 minutos. Se agregó *n*-butillitio 1,6 M en hexano (53,1 ml) por goteo y se agitó por 15 minutos. Se agregó cloruro de 4-metilpentanoilo (12,6 g, 93,5 mmol) por goteo, se agitó por 30 minutos a -78 °C, luego de calentó a 0 °C por 2 horas. Se agregó 150 ml de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con Na_2CO_3 (5%) y NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El exceso de oxazolidinona se eliminó usando hexanos para proveer el intermediario (2a) (14,5 g).

(S)-4-Bencil-3-((*R*)-2-hidroximetil-4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2b):

Se disolvió Intermediario (2a) (14,5 g, 46,3 mmol) en DCM (151 ml, 2,4 mol) y se agitó a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregó tetracloruro de titanio 1 M en DCM (48,6 ml) y se agitó por 15 minutos. Se agregó DIPEA (8,9 ml, 51,0 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó por 75 minutos. Luego se agregó 1,3,5-Trioxano (4,6 g, 51,0 mmol) en DCM (30 ml). Luego de 10 minutos se agregó un segundo equivalente de tetracloruro de titanio 1 M en DCM (48,6 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C por 5 horas. La reacción luego se detuvo con 250 ml de cloruro de amonio saturado. Se agregó agua y DCM, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-60% EtOAc:hexanos) para proveer el intermediario (2b) (13,9 g).

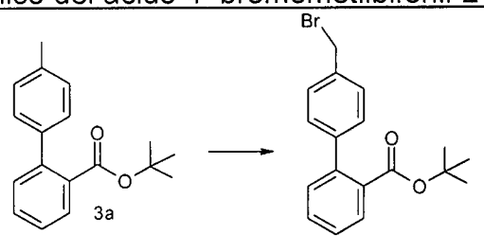
ácido *(R)*-2-hidroximetil-4-metilpentanoico (2c): Se disolvió Intermediario (2b) (13,9 g, 40,8 mmol) en THF (200 ml, 2 mol) y se agitó a 0 °C. Se agregó peróxido de hidrógeno 9 M en agua (46,3 ml), seguido por goteo la adición de hidróxido de litio monohidratado 1,5 M en agua (54,4 ml). La mezcla luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2,5 horas. Se agregó hidróxido de potasio (4,6 g, 81,6 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C por 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esto se agregó una solución de sulfito de sodio (10 g en 200 ml agua) seguido por agua y cloroformo (200 ml de cada uno). La capa acuosa se extrajo dos veces más con $CHCl_3$ (150 ml), se acidificó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica luego se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó por rotación para proveer el intermediario (2c) (5,4 g).

Se disolvió trifenilfosfina (19,5 g, 74,3 mmol) en THF (200 ml, 2 mol) y se

enfrió a 0 °C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (14,6 ml, 74,3 mmol) por goteo y la mezcla se agitó por 10 minutos a 0 °C. Se disolvió Intermediario (2c) (5,4 g, 37,1 mmol) y ácido tioacético (8,0 ml, 111 mmol) en THF (20 ml) y se agregó por goteo a la reacción. Luego de la adición, la mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 3,5 horas, se concentró a aproximadamente un tercio del volumen, y luego se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se extrajo tres veces más con $NaHCO_3$ saturado y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con $CHCl_3$, se acidificó con HCl 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó por rotación para proveer el compuesto del título (33% de rendimiento).

PREPARACIÓN 3

Éster t-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico



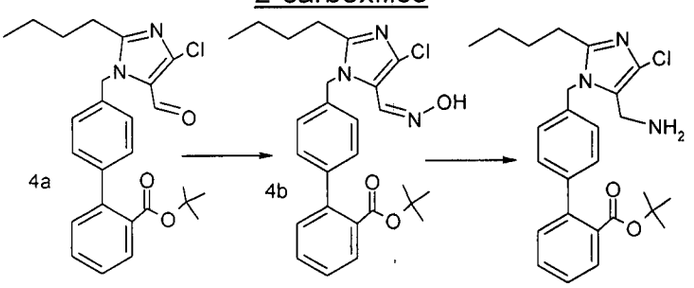
t-ter t-butílico del ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico (3a): Una solución de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico (48,7 g, 230 mmol) y cloruro de tionilo (150 ml) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 5,5 horas, la mezcla se concentró al vacío. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó mediante codestilación con tolueno para dar un sólido amarillo (52,6 g). El material luego se disolvió en THF (500 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó t-butóxido de potasio (15,0 g, 130 mmol) por porciones, seguido por la adición de una solución 1M de t-butóxido de potasio en THF (250 ml). Se agregó más t-butóxido de potasio

sólido (21,4 g, 100 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 1,5 horas. La mezcla luego se particionó entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar intermediario (3a) como un aceite amarillo (62,3 g), el cual se usó directamente en el paso siguiente.

Se agregó peróxido de benzoilo (3,9 g, 16,0 mmol) a una solución de intermediario (3a) (62 g, 230 mmol) y NBS (41,2 g, 230 mmol) en benceno (800 ml). La mezcla luego se calentó a reflujo. Luego de 4,5 horas, se agregó peróxido de benzoilo (1 g), seguido por NBS (16 g, 66,0 mmol) 30 minutos después. La mezcla se agitó por un total de 6 horas, se enfrió, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante luego se cristalizó a partir de éter dietílico y hexano a 4 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (40,7 g). ^{1}H-NMR (DMSO): δ (ppm) 1,1 (s, 9H), 4,6 (s, 2H), 7,1-7,6 (m, 8H).

PREPARACIÓN 4

éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico



éster t-butílico del ácido 4'-(2-butil-4-cloro-5-formilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (4a): Se combinó 2-butil-5-cloro-3H-imidazol-4-carbaldehido (9,9 g, 53,3 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (18,5 g, 53,3 mmol), y K_2CO_3 (7,4 g, 53,3 mmol) en DMF (200 ml) y

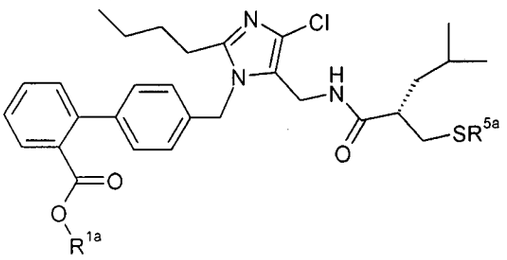
se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash (0-40% EtOAc:hexanos) para dar 21,5 g de intermediario (4a).

Éster t-butílico del ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (4b): Se combinó Intermediario (4a) (12,1 g, 26,7 mmol) y NH_2OH•HCl (2,4 g, 34,7 mmol) en 80 ml agua y 160 ml piridina y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (80 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para dar 11,7 g de intermediario (4b), el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió Intermediario (4b) (8,8 g, 19 mmol), $NaBH_3CN$ (5,3 g, 84,6 mmol) y NH_4OAc (3,2 g, 41,4 mmol) en MeOH (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego de 15 minutos, se agregó $TiCl_3$ (8,70 g, 56,4 mmol) en tres porciones, y la mezcla se agitó a 0 °C por 10 minutos. La mezcla lego se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente, mientras se agitaba, por 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, la reacción se detuvo con NH_4OH (100 ml), y la mezcla se agitó por 15 minutos. El precipitado de sal de titanio resultante se retiró por filtrado y se enjuagó con MeOH varias veces. El material filtrado se concentró. El residuo resultante se colocó en una mezcla 3:1 de $CHCl_3$ e isopropanol. Se agregó NaCl acuoso saturado y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El producto se extrajo dos veces con una mezcla 3:1 de $CHCl_3$ y isopropanol, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 8,2 g del compuesto del título.

EJEMPLO 1

Éster t-butílico del ácido 4'-5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico (1a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = -C(O)CH_3); Ácido 4'-5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico (1b; R^{1a} = H; R^{5a} = -C(O)CH_3); y Ácido 4'-2-Butil-4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico (1c; R^{1a} = H; R^{5a} = H)

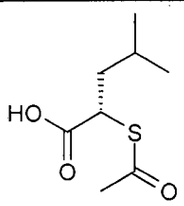


Se disolvió ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (371 mg, 1,8 mmol) y HATU (691 mg, 1,8 mmol) en DMF (5 ml, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Luego se agregó DIPEA (0,3 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó por 1 hora. Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (750 mg, 1,7 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 2 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se detuvo con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1:1 EtOAc:hexanos) para obtener el intermediario éster de acetilsulfanilo (1a). Este intermediario se disolvió en DCM:TFA (1:1) (3 ml cada uno) y se agitó a temperatura ambiente por 3,5 horas y luego se concentró para obtener el intermediario ácido de acetilsulfanilo (1b). Este intermediario se redisolvió en 1:1 MeOH:NaOH (1N) (2 ml cada uno)

y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1 hora, la reacción se detuvo con ácido acético, y la mezcla se concentró. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa (30-70%) para dar 360 mg del producto final (1c). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; encontrado, 542,4. ^{1}H-NMR (DMSO): 8,4 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,01 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,45 (2H, m) 1,38 (2H, m) 1,2 (3H, m), 0,77 (9H, m).

PREPARACIÓN 5

Ácido *(S)*-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoico



Ácido *(R)*-2-bromo-4-metilpentanoico (5a): Se disolvió D-Leucina (9,9 g, 75,2 mmol) en 3,0 M de HBr en agua (120 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de $NaNO_2$ (8,3 g, 120 mmol) en agua (20 ml, 100 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 2,5 horas y luego se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar 12,6 g de intermediario (5a) como un aceite amarillo pálido. Esto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H-NMR (DMSO): 4,31 (1H, t), 1,75 (2H, m) 1,65 (1H, m) 0,82 (6H, dd).

Se combinó Intermediario (5a) (12,5 g, 64,1 mmol), tioacetato de potasio (11,0 g, 96,1 mmol), y DMF (100 ml, 1,0 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se agregó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice (0-40% EtOAc:hexanos con ácido acético al 5%) para dar 6,8 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. ^{1}H-NMR (DMSO): 3,96 (1H, t), 2,45 (3H, s), 1,70 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,42 (1H, m), 0,84 (6H, dd).

Síntesis alternativa del compuesto del título

Ácido *(R)*-2-bromo-4-metilpentanoico (5a): Mientras se agitaba, se disolvió D-leucina (76,6 g, 584 mmol, 1,0 eq) en 920 ml de HBr 3,0 M acuoso (2,8 mol, 4,7 eq) y se enfrió a 0 °C. Se agregó lentamente una solución de $NaNO_2$ (64,5 g, 934 mmol, 1,6 eq) en 200 ml agua durante 20 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C por 3 horas. La mezcla se extrajo 2x con 500 ml de EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, para dar ácido *(R)*-2-bromo-4-metilpentanoico como un aceite amarillo (103 g). ^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm): 0,9 (m, 6H), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 4,3 (t, 1H).

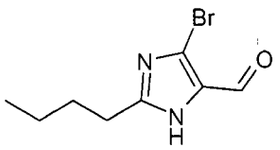
Se disolvió Intermediario (5a) (103 g, 528 mmol, 1,0 eq) en 800 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. Se agregó tioacetato de potasio (90,5 g, 792 mmol, 1,5 eq) lentamente y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Luego de 8 horas, la reacción se detuvo con 600 ml de agua, se extrajo 3x con 500 ml de EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre $MgSO_4$. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo como un aceite marrón. El producto crudo (85 g) se disolvió en 350 ml de éster diisopropílico y se enfrió a 0 °C en hielo. Se agregó 1,0 eq. de diisopropilamina lentamente y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. La solución se filtró y el sólido se lavó con 250 ml de éter diisopropílico frío. El sólido luego se suspendió en 500 ml de EtOAc y se lavó

con 900 ml de $KHSO_4$ al 5% (ac.). La parte orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (39,6 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,9 (m, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 4,2 (t, 1H).

De manera alternativa, se combinó ácido tioacético (13,7 g, 180 mmol) y DMF (300 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregó carbonato de sodio (19,0 g, 180 mmol). Luego de 30 minutos, se agregó Intermediario (5a) (33,4 g, 171 mmol) en 20 ml de DMF por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó con 200 ml de una solución 1:1 de NaCl acuoso saturado:HCl 1N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con 200 ml de EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite recuperado se disolvió en éter diisopropílico (150 ml, 1,1 mol) y se enfrió a 0 °C. Se agregó diciclohexilamina (33,4 ml, 168 mmol) por goteo y el sólido se dejó desprenderse de la solución. Luego de agitar por otros 30 minutos el material se filtró y se lavó con 150 ml de éter diisopropílico frío. El sólido recuperado (41 g) se suspendió en 300 ml EtOAc. Se agregó 500mL de $KHSO_4$ al 5% y las capas se separaron. La parte orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (20,7 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,9 (m, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 4,2 (t, 1H).

PREPARACIÓN 6

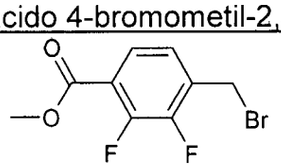
5-Bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehido



Se disolvió 2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehido (30,0 g, 197 mmol) en DMF (220 ml, 2,8 mol). Se agregó NBS (36,8 g, 207 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se concentró y se colocó en EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc:hexanos) para obtener 7,8 g del compuesto del título como un sólido gris. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_8H_{11}BrN_2O$, 232,09; encontrado 233,0. ^{1}H-NMR (DMSO): 13,3 (1H, br), 9,48 (1H, s), 2,66 (2H, t), 1,59 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,85 (3H, t).

PREPARACIÓN 7

Éster metílico del ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzoico



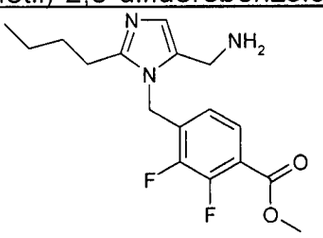
Éster metílico del ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico (7a): Se disolvió ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico (10,0 g, 58,1 mmol) en MeOH (200 ml, 6,0 mol) y ácido sulfúrico (1,00 ml, 19,0 mmol), y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla luego se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se colocó en EtOAc y se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 9,0 g de intermediario (7a) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,61 (1H, t), 7,00 (1H, t), 3,93 (3H, s), 2,35 (3H, s).

Se disolvió Intermediario (7a) (9,0 g, 48,4 mmol), NBS (8,6 g, 48,4

mmol), y peróxido de benzoilo (100 mg, 0,5 mmol) en benceno (200 ml, 2,0 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla luego se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se colocó en EtOAc y se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La reacción cruda se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% EtOAc:hexanos) para obtener 4,6 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_9H_7BrF_2O_2$, 266,05; encontrado 267,1. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,70 (1H, t), 7,28 (1H, t), 4,48 (2H, s), 3,95 (3H, s).

PREPARACIÓN 8

sal diclorhidrato de éster metílico del ácido 4-(5-aminometil-2-butil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico



Éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-butil-5-formil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico (8a): Se combinó éster metílico del ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzoico (3,5 g, 13,2 mmol), 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehido (3,1 g, 13,2 mmol) y carbonato de potasio (1,8 g, 13,2 mmol) y se disolvió en DMF (20 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La reacción cruda se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc:hexanos) para obtener 4,16 g de intermediario (8a) como un sólido amarillo. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para

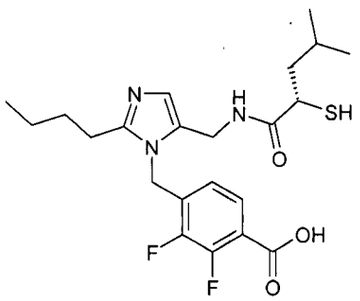
$C_{17}H_{17}BrF_2N_2O_3$, 416,23; encontrado 417,1. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,68 (1H, s), 7,64 (1H, t), 6,55 (1H, t), 5,64 (2H, s), 3,95 (3H, s), 2,63 (2H, t), 1,69 (2H, m), 1,36 (2H, m) 0,90 (3H, t).

Éster metílico del ácido 4-[4-bromo-2-butil-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]-2,3-difluorobenzoico (8b): Se disolvió Intermediario (8a) (4,1 g, 10 mmol) en piridina (20 ml, 200 mmol), y agua (10 ml, 600 mmol). Se agregó NH_2OH•HCl (898 mg, 12,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (20 ml) y la mezcla se agitó por 20 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó para dar 3,6 g de intermediario (8b) como un sólido amarillo claro. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{17}H_{18}BrF_2N_3O_3$, 431,24; encontrado 432,2.

Se combinó Intermediario (8b) (3,6 g, 8,2 mmol), hidróxido de paladio (0,58 g, 4,1 mmol), HCl 1 M en agua (16,5 ml), y MeOH (190 ml, 4,7 mol). La mezcla se desgasificó y luego se agitó bajo hidrógeno por 4 horas. El paladio se filtró y luego el soluto se concentró para dar 3,3 g del compuesto del título como un sólido amarillo-anaranjado. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{17}H_{21}F_2N_3O_2$, 338,16; encontrado 338,2. ^{1}H-NMR (DMSO): 9,69 (2H, br), 7,84 (1H, s), 7,67 (1H, m), 6,94 (1H, m) 5,80 (2H, s), 4,10 (2H, d), 3,88 (3H, s), 2,98 (2H, t), 1,56 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,84 (3H, t).

EJEMPLO 2

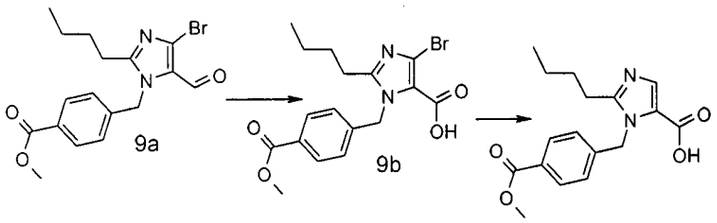
Ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico



Se disolvió ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (205 mg, 1,1 mmol) en DMF (8,1 ml, 104 mmol). Se agregó HATU (409 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (170 µL, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se disolvió sal diclorhidrato del éster metílico del ácido 4-(5-aminometil-2-butil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico (401 mg, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) con DIPEA (170 □L, 1,0 mmol) y se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción luego se detuvo con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo luego se redisolvió en 1:1 MeOH:NaOH (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1 hora. La reacción se detuvo con ácido acético y la mezcla se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (2-90%) para dar 108 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{29}F_2N_3O_3S$, 454,19; encontrado 454,2. ^{1}H-NMR (DMSO): 8,44 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,25 (1H, s), 6,62 (1H, t), 5,56 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,14 (2H, q), 2,79 (2H, t), 2,72 (1H, d), 1,2-1,6 (7H, m), 0,78 (6H, d), 0,71 (3H, d).

PREPARACIÓN 9

Ácido 2-butil-3-(4-metoxicarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico (sal TFA)



Éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-butil-5-formil-imidazol-1-ilmetil)benzoico (9a): Se disolvió 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehido (38 g, 160 mmol) en DMF (400 ml, 5 mol). Se agregó carbonato de potasio (27 g, 200 mmol) seguido por 4-bromometilbenzoato de metilo (38 g, 160 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (9a) (32,2 g, 62,2 mmol). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{17}H_{19}N_2O_3Br$, 379,3; encontrado 379,1. ^{1}H-NMR (400 Mz, CD_3OD) δ (ppm): 0,82 (t, 3H, *J* = 5 Hz), 1,28 (m, 2H), 1,54 (q, 2H, *J* = 5 Hz), 2,70 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 5,69 (s, 2H), 7,15 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 7,96 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 9,66 (s, 1H).

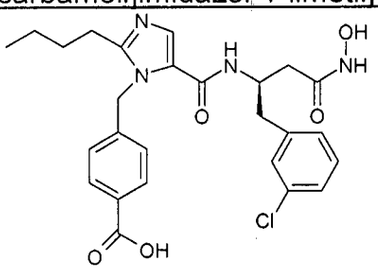
Ácido 5-bromo-2-butil-3-(4-metoxicarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico (9b): Se disolvió Intermediario (9a) (20 g, 50 mmol) en 1-butanol (580 ml, 6,3 mol). A esto se agregó 2-metil-2-buteno 2,0 M en THF (295 ml), fosfato diácido de sodio (50,6 g, 422 mmol), y clorito de sodio (50,6 g, 559 mmol) en agua (780 ml, 43 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se extrajo con 500 ml de EtOAc y se lavó dos veces con 250 ml de solución saturada de sulfito de sodio. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (9b) (20 g, 50 mol). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{17}H_{19}N_2O_4Br$, 395,3; encontrado 397,2. ^{1}H-NMR (400 Mz, CD_3OD): δ (ppm) 0,82 (t, 3H, *J* = 5 Hz), 1,27 (m, 2H), 1,53 (q, 2H, *J* =

5 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 5 Hz), 5,71 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 7,96 (d, 2H, *J* = 5 Hz).

Se disolvió Intermediario (9b) (20 g, 50 mmol) en MeOH (390 ml, 9,6 mol). Se agregó TFA (4,33 ml, 56,2 mmol) para solubilizar el material. La mezcla se desgasificó bajo nitrógeno y se agregó paladio al 10% sobre carbono en peso (0,54g, 5 mmol). La mezcla se colocó bajo hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró. El residuo resultante se trituró con EtOAc y se filtró para recuperar el compuesto del título como una sal TFA (15,9 g, 36,9 mmol). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_4$, 316,4; encontrado 317,3. ^{1}H-NMR (400 Mz, CD_3OD): δ (ppm) 0,85 (t, 3H, *J* = 5 Hz), 1,32 (m, 2H), 1,55 (q, 2H, *J* = 5 Hz), 2,96 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 5,92 (s, 2H), 7,26 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 8,00 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 8,2 (s, 1H).

EJEMPLO 3

Ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(3-clorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico (sal TFA)



Se disolvió sal TFA del ácido 2-butil-3-(4-metoxicarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico (2,7 g, 6,3 mmol) en DMF (30 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se agregó pentafluorofenol (1,2 g, 6,3 mmol), EDC (1,2 g, 6,3 mmol), y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A esto se agregó sal HCl del ácido *(R)*-

3-amino-4-(3-clorofenil)butírico (0,8 g, 6,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol), y la solución se agitó a 60 °C por 4 horas. La mezcla de reacción cruda luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, luego se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con ácido fosfórico 1M, una solución saturada de NaCl, luego se secó sobre $MgSO_4$. Luego de la filtración, la solución orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el ácido crudo.

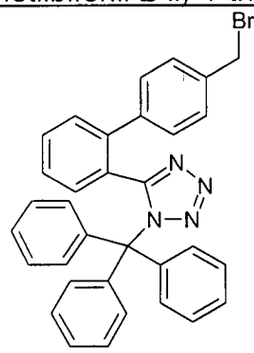
El ácido crudo luego se disolvió en DMF (30 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se agregó pentafluorofenol (1,2g, 6,3 mmol), EDC (1,2 g, 6,3 mmol), y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A esto se agregó sal HCl de hidroxilamina (450 mg, 6,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol), y la solución se agitó a 40 °C por 4 horas. La mezcla de reacción cruda se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica luego se lavó con ácido fosfórico 1M, una solución saturada de NaCl, y luego se secó sobre $MgSO_4$. Luego de la filtración, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el hidroxamato crudo.

El hidroxamato crudo se disolvió en THF (10 ml) seguido por la adición de NaOH 1M (31,6 ml, 31,6 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C por 4 horas y luego se acidificó a pH 4 con HCl 1 M. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el material crudo el cual se purificó mediante cromatografía de fase inversa (1:1 agua:MeCN con 0,1% TFA) para obtener el compuesto del título como una sal TFA (279 mg, 0,23 mmol). MS *m/z*: $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 513,5. ^{1}H-NMR (400 Mz, $(CD_3)_2SO$): δ (ppm)

0,74 (t, 3H, *J* = 5 Hz), 1,18 (q, 2H, *J* = 5 Hz), 1,41 (m, 2H), 2,20 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 2,68 (m, 3H), 4,36 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 7,11 (m, 5H, *J* = 5 Hz), 7,86 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

PREPARACIÓN 10

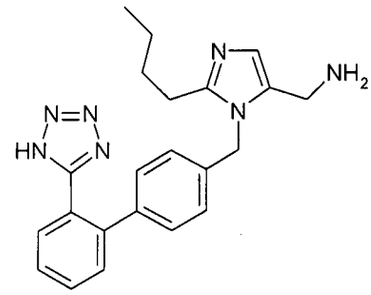
5-(4'-Bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol



A una suspensión saturada con nitrógeno de *N*-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol (10 g, 20,9 mmol) en DCM se agregó NBS (3,7 g, 20,9 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo (60 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 15 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y la solución orgánica se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos) dio el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 4,61 (s, 2H), 6,80 (d, 6H), 7,01 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 9H), 7,43-7,45 (dd, 1H), 7,50-7,56 (td, 1H), 7,58-7,60 (td, 1H), 7,77-7,79 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 11

C-{2-Butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}metilamina•2[$C_2HF_3O_2$]



2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbaldehido (11a): A una solución en DMF (150 ml) de 5-(4'-bromometil-bifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol (30 g, 53,8 mmol) se agregó 2-butil-5-cloro-3H-imidazol-4-carbaldehido (10 g, 53,8 mmol) y K_2CO_3 (7,4 g, 53,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó EtOAc (500 ml) y la parte orgánica se lavó tres veces con una solución $NaHCO_3$ (200 ml) seguido por NaCl acuoso saturado (200 ml). El solvente se eliminó y la purificación se logró mediante by cromatografía sobre gel de sílice (50:50 EtOAc:hexanos) usando un gradiente isocrático para proveer el intermediario (11a) como un sólido blanco (41 g). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{41}H_{35}ClN_6O$, 663,26; encontrado 663,4. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): 0,83 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,87-6,96 (m, 8H), 7,05 (m, 2H), 7,25-7,43 (m, 10H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 9,73 (s, 1H).

{2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}-metanol (11b): A una solución en EtOH (500 ml) de intermediario (11a) (41,0 g, 61,8 mmol) se agregó $NaBH_4$ sólido (2,8 g, 74,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego de enfriar a 0 °C, la reacción se detuvo mediante la adición por goteo de una solución 50/50 de ácido acético/agua hasta que no se observó más efervescencia. Se agregó EtOAc (500 ml) y la parte orgánica se lavó tres veces con NaCl acuoso saturado (100

ml). El solvente se eliminó y la purificación se logró mediante cromatografía sobre gel de sílice (50:50 EtOAc:hexanos) usando un gradiente isocrático para proveer el intermediario (11b) como un sólido blanco (37 g). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{41}H_{37}ClN_6O$, 665,28; encontrado 665,3. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): 0,79 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,83-6,90 (m, 8H), 7,05 (d, 2H), 7,23-7,33 (m, 10H), 7,53 (m, 2H), 7,81 (d, 1H).

éster 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetílico del ácido Metansulfónico (11c): A una solución en DCM (200 ml) de intermediario (11b) (13,6 g, 20,4 mmol), enfriada a -78 °C, se agregó cloruro de metansulfonilo (6,3 ml, 81,6 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C por 15 minutos. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y EtOAc (500 ml) a la mezcla fría, la cual luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. La parte orgánica se lavó otras tres veces con NaCl acuoso saturado (100 ml). Luego de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, la eliminación del solvente dio intermediario (11c) como un aceite amarillo (15 g) el cual se usó directamente en el paso siguiente. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{42}H_{39}ClN_6O_3S$, 743,26; debido a la naturaleza reactiva de intermediario (11c), sólo se observó el producto sustituido con metanol luego de correr un espectro de masa de la muestra cuando se disolvió en metanol; producto sustituido con metanol [M + H^+] = 679,6.

5-[4'-(5-Azidometil-2-butil-4-cloro-imidazol-1-ilmetil)-bifenil-2-il]-1-tritil-1H-tetrazol (11d): A una solución en sulfóxido de dimetilo (100 ml) de intermediario (11c) (15 g, 20 mmol) se agregó azida de sodio (3,9 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se agregó EtOAc (500 ml) y

NaCl acuoso saturado (100 ml) y las capas se separaron, reteniendo la capa orgánica. La parte orgánica se lavó otras tres veces con NaCl acuoso saturado (100 ml). Luego de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, la eliminación del solvente dio intermediario (11d) como un sólido amarillo (12 g), el cual se usó directamente en el paso siguiente. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{41}H_{36}ClN_9$, 690,29; encontrado 690,5.

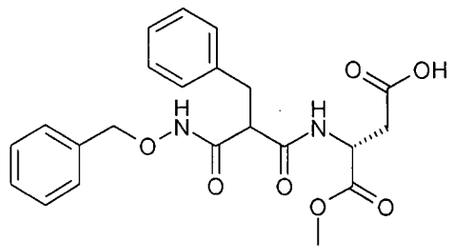
C-{2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}metilamina•2[$C_2HF_3O_2$] (11e): A una solución en MeOH (150 ml) de intermediario (11d) (12 g, 17 mmol), se agregó paladio sobre carbono (6,0 g; 10% Pd w/w). La solución primero se desgasificó y se rellenó con gas nitrógeno (1 atm) seguido por la desgasificación y rellenado adicionales con gas hidrógeno (1 atm). La solución luego se agitó a temperatura ambiente por 2-3 horas luego de las cuales la reducción a azida fue un 50% completa. Se agregó más paladio sobre carbono (1,0 g; 10% Pd p/p) y la solución se agitó bajo hidrógeno. Luego de 1,5 horas la reacción se había completado, la mezcla se desgasificó y se rellenó con nitrógeno antes de filtrar a través de Celite. El material filtrado se redujo a un volumen de 50 ml. Al material filtrado se agregó lentamente HCl 6N (150 ml) y la solución se agitó por 4 horas y luego se evaporó a sequedad. La purificación se logró mediante HPLC preparativa (fase inversa) para proveer el intermediario (11e) como una sal bis-TFA blanca sólida (4,0 g). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{24}ClN_7$, 422,19; encontrado. 422,0. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): 0,89 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,52-7,67 (m, 4H).

A una solución en MeOH (195 ml) de intermediario (11e) (2,34 g, 5,5 mmol), se agregó NaOH 1N (58 ml) y paladio sobre carbono (1,9 g; 10% Pd

p/p). La solución primero se desgasificó y se rellenó con gas nitrógeno (1 atm) seguido por la desgasificación y rellenado adicionales con gas hidrógeno (1 atm). La solución luego se agitó a temperatura ambiente por 2-3 horas. La solución se desgasificó y se rellenó con nitrógeno antes de filtrar a través de Celite. Al material filtrado se agregó lentamente HCl 1N (58 ml) y la solución neutralizada se evaporó a sequedad. La purificación se logró mediante HPLC preparativa (fase inversa) para proveer el compuesto del título como a sal bis-TFA blanca sólida (1,90 g). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{25}N_7$ 388,22; encontrado 388,2. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH): 0,91 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,52-7,67 (m, 4H), 7,74 (s, 1H).

PREPARACIÓN 12

Éster 1-metílico del ácido *(R)*-2-(2-benciloxicarbamoil-3-fenipropionilamino)succínico



El éster etílico del ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico se preparó como se describe en Fournie-Zaluski et al. (1985) *J. Med. Chem.* 28(9):1158-1169).

Ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico (12a): A una solución del éster etílico del ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico (19 g, 58,1 mmol) disuelto en una mezcla de THF (70 ml) y MeOH (200 ml) se agregó una solución de NaOH (5,4 g, 135 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura

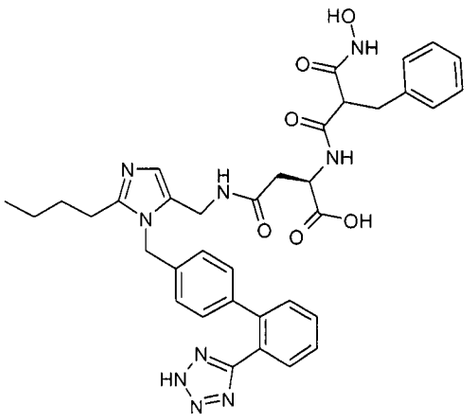
ambiente por 24 horas, y se evaporó para eliminar los solventes orgánicos volátiles. El residuo acuoso se diluyó con agua (200 ml), y se lavó con DCM (200 ml). La capa acuosa se separó y se acidificó a pH~4 agregando HCl concentrado. El producto deseado se precipitó, se lavó con agua, se disolvió en acetona (200 ml), y se evaporó a sequedad, para dar intermediario (12a) como un sólido blanco (14,2 g). ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ (ppm) 7,20-7,06 (m, 5H), 4,60-4,56 (d, 1H), 4,42-4,38 (d, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H).

Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico (12b): Se agregó Intermediario (12a) (0,5 g, 1,7 mmol) a N-hidroxisuccinimida (290 mg, 2,6 mmol) y EDC (320 mg, 1,7 mmol) y se disolvió en MeCN (6 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se particionó entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proveer el intermediario (12b) como una espuma (0,8 g, 2 mmol).

Se disolvió Intermediario (12b) (170 mg, 420 µmol) en MeCN (4 ml) y se agregó H-D-Asp-OMe (0,09 g, 0,63 mmol) seguido por $NaHCO_3$ sólido (110 mg, 1,3 mmol) y agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó con EtOAc y HCl acuoso (0,01 N). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, y luego se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título (80 mg, 190 µmol).

EJEMPLO 4

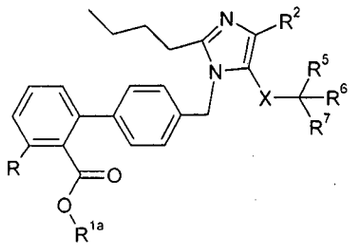
Ácido *(R)*-N-{2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenil-propionilamino)succinámico



Se mezcló éster 1-metílico del ácido *(R)*-2-(2-benciloxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)succínico (70 mg, 160 µmol) con DMF (1 ml). A esta solución se agregó HATU (60 mg, 160 µmol) y la solución se agitó por 20 minutos. Luego se agregó {2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}metilamina (60 mg, 160 µmol) seguido por trietilamina (70 µL, 480 µmol). Luego de aproximadamente 5 horas la reacción se particionó entre EtOAc y HCl 0,01 N. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 140 mg de un aceite incoloro. El aceite resultante se disolvió en MeOH (10 ml) y se agregó NaOH 1 N (0,5 ml). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego calentó brevemente a 45 °C por 90 minutos. La mezcla luego se enfrió y se agregó ácido acético (20 gotas) seguido por paladio sobre carbono al 10% (25 mg) bajo una atmósfera inerte. La reacción luego se cargó con hidrógeno (1 atm) y se agitó por 29 horas. La solución luego se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC preparativa (fase inversa) para dar el compuesto del título as como la sal TFA (18 mg, 20 µmol). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{39}N_9O_6$, 694,30; encontrado 694,4.

EJEMPLO 5

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 5-1 a 5-42, que tienen la siguiente fórmula donde R es un sustituyente opcional:



Ej.	R^{1a}	R^2	-X	R^5	R^6	R^7	R
5-1	H	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_6$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-	-CH_2-CH-[CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3]-COOH	R6 y R7 se toman juntos para formar ciclopentilo		-
5-2	H	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-	-CH_2-CH-[CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3]-COOH	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo		-
5-3	H	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-	-CH_2-CH-[CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3]-COOH	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo		-
5-4	H	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_4$- NHC(O)-	-SH	bencilo	H	-
5-5	H	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H	-
5-6	H	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H	-
5-6	H	Cl	-CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-	-CH_2SH	bencilo	H	-

Ej.	R^{1a}	R^2	-X	R^5	R^6	R^7	R
5-8	H	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-$	-SH	bencilo	H	-
5-9	H	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-$ ciclohexilen-NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo		-
5-10	H	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_4-NHC(O)-$ ciclohexilen-NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo		-
5-11	H	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_6-NHC(O)-$ ciclohexilen-NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo		-
5-12	H	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	-SH	bencilo	H	-
5-13	H	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-SC(O)CH_3$	$-CH(CH_3)\ CH_2CH_3$	H	-
5-14	H	H	$-CH_2-NHC(O)-$	-SH	$-CH(CH_3)\ CH_2CH_3$	H	-

Ej.	R^{1a}	R^2	-X	R^5	R^6	R^7	R
5-15	H	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-16	H	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-SC(O)CH_3$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-17	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH(CH_3)\ CH_2CH_3$	H	-
5-18	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-C(O)N[OC(O)CH_3]H$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-19	H	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)$-N(OH)H	bencilo	H	-
5-20	H	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)$-N(OH)H	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-21	H	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-22	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-23	H	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-NHC(O)-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-24	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	ciclopentilo	H	-
5-25	H	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	ciclopentilo	H	-
5-26	H	$-CH_2$-OH	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)$-N(OH)H	bencilo	H	-
5-27	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2$-ciclopropilo	H	-
5-28	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-

Ej.	R^{1a}	R^2	-X	R^5	R^6	R^7	R
5-29	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo	H	F
5-30	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	F
5-31	$-CH_3$	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-32	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-(CH_2)_3CH_3$	H	-
5-33	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$	H	-
5-34	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$	H	-
5-35	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2$-ciclopentilo	H	-
5-36	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2$-ciclohexilo	H	-
5-37	H	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2$-naftilo	H	-
5-38	H	$-CH_2-CH_3$	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-39	H	$-CH_2-CH_3$	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-
5-40	H	ciclo-propilo	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-

Ej.	R^{1a}	R^2	-X	R^5	R^6	R^7	R
5-41	H	ciclo-propilo	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2$-ciclopropilo	H	-
5-42	H	$-O-CH_3$	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH-(CH_3)_2$	H	-

(5-1) ácido 4'-[2-butil-5-(6-{[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentancarbonil}amino)ciclohexanocarbonil]amino}hexilcarbamoil)-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{48}H_{66}ClN_5O_9$, 892,46; encontrado 892,2.

(5-2) ácido 4'-[2-butil-5-(4-{[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentancarbonil}amino)ciclohexanocarbonil]amino}butilcarbamoil)-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{46}H_{62}ClN_5O_9$, 864,42; encontrado 864,4.

(5-3) ácido 4'-[2-butil-5-(2-{[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentancarbonil}amino)ciclohexanocarbonil]-amino}-etilcarbamoil)-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{44}H_{58}ClN_5O_9$, 836,39; encontrado 836,4.

(5-4) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[4-(*(S)*-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)butilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{39}ClN_4O_4S$, 647,24; encontrado 648,2.

(5-5) ácido 4'-(2-butil-4-cloro-5-{2-[2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino) acetilamino]etilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{39}ClN_6O_7$, 703,26; encontrado 704,2.

(5-6) ácido 4'-(2-butil-4-cloro-5-{4-[2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino) acetilamino]butilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{38}H_{43}ClN_6O_7$, 731,29; encontrado 732,2.

(5-7) ácido 4'-(5-{[3-(2-bencil-3-mercapto-

propionilamino)propionilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{39}ClN_4O_4S$, 647,24; encontrado 647,2.

(5-8) ácido 4'-(2-butil-4-cloro-5-{[3-((s)-2-mercapto3-fenilpropionilamino) propionilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{37}ClN_4O_4S$, 633,22; encontrado 633,2.

(5-9) ácido 4'-{2-butil-5-[(3-{[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentancarbonil}amino)-ciclohexanocarbonil]amino}propionilamino)metil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{45}H_{60}ClN_5O_9$, 850,41; encontrado 850,4.

(5-10) ácido 4'-{2-butil-5-[(5-{[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil] ciclopentancarbonil}amino)ciclohexanocarbonil]amino}pentanoilamino)metil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{47}H_{64}ClN_5O_9$, 878,44; encontrado 878,4.

(5-11) ácido 4'-{2-butil-5-[(7-{[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentancarbonil}amino)ciclohexanocarbonil]amino} heptanoilamino)metil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{49}H_{68}ClN_5O_9$, 906,47; encontrado 906,4.

(5-12) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[((s)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{32}ClN_3O_3S$, 562,19; encontrado 562,3.

(5-13) ácido 4'-{5-[(2-acetilsulfanil-3-metilpentanoilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{36}ClN_3O_4S$, 570,21; encontrado 570,3.

(5-14) ácido 4'-{2-butil-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{35}N_3O_3S$, 494,24; encontrado 494,2.

(5-15) ácido 4'-{2-butil-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil] imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}N_4O_5$, 521,27; encontrado 521,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 10,6 (1H, s), 8,28 (1H, t), 7,71 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,31 (3H, t), 7,15 (2H, d), 5,49 (2H, s), 4,24 (2H, d), 2,98 (1H, t), 2,89, 2H, t), 1,45, (5H, m), 1,2 (2H, q), 0,77 (9H, m).

(5-16) ácido 4'-{5-[(2-acetilsulfanil-3-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{37}N_3O_4S$, 536,25; encontrado 536,5.

(5-17) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{35}ClN_4O_5$, 555,23; encontrado 555,4.

(5-18) ácido 4'-{5-[(2-acetoxicarbamoil-4-metil-pentanoilamino)-metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{37}ClN_4O_6$, 597,24; encontrado 597,2.

(5-19) ácido 4'-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{34}N_4O_5$, 555,25; encontrado 556,4.

(5-20) ácido 4'-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}N_4O_5$, 521,27; encontrado 522,4.

(5-21) ácido 4'-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-

metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{37}N_3O_3S$, 508,26; encontrado 508,2.

(5-22) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil] imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; encontrado 542,4. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,4 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,01 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,45 (2H, m) 1,38 (2H, m) 1,2 (3H, m), 0,77 (9H, m).

(5-23) ácido 4'-(2-butil-5-{[2-(2-mercapto-acetilamino)-4-metilpentanoilamino]metil} imidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{38}N_4O_4S$, 551,26; encontrado 551,3.

(5-24) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-ciclopentil-2-hidroxicarbamoilacetilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{35}ClN_4O_5$, 567,23; encontrado 567,3.

(5-25) ácido 4'-{2-butil-5-[(2-ciclopentil-2-hidroxicarbamoilacetilamino)metil] imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{36}N_4O_5$, 533,27; encontrado 533,3.

(5-26) ácido 4'-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feni-etilcarbamoil)-4-hidroximetilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_6$, 585,26; encontrado 585,2.

(5-27) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-ciclopropilmetil-3-mercaptopropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{34}ClN_3O_3S$, 540,20; encontrado 540,0.

(5-28) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[((r)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M +

H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; encontrado 542,4. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,4 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,01 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,45 (2H, m) 1,38 (2H, m) 1,2 (3H, m), 0,77 (9H, m).

(5-29) ácido 4'-{5-[(2-bencil-3-mercapto-propionilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}-3-fluorobifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{33}ClFN_3O_3S$, 594,19; encontrado 594,4.

(5-30) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}-3-fluorobifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{34}ClFN_4O_5$, 573,22; encontrado 574.

(5-31) éster metílico del ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{38}ClN_3O_3S$, 556,23; encontrado 556,2.

(5-32) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometilhexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; encontrado 542,2.

(5-33) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-5-metilhexanoilamino)metil] imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{38}ClN_3O_3S$, 556,23; encontrado 556,2.

(5-34) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilpentanoilamino)metil] imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; encontrado 542,2.

(5-35) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(3-ciclopentil-2-mercaptometilpropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{38}ClN_3O_3S$, 568,23; encontrado 568,2.

(5-36) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(3-ciclohexil-2-mercaptometilpropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{40}ClN_3O_3S$, 582,25; encontrado 582,2.

(5-37) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-naftalen-1-ilpropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{36}ClN_3O_3S$, 626,22; encontrado 626,2.

(5-38) ácido 4'-{2-butil-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{30}H_{39}N_3O_3S$, 522,27; encontrado 522,4.

(5-39) ácido 4'-{2-butil-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{31}H_{41}N_3O_3S$, 536,29; encontrado 536,4.

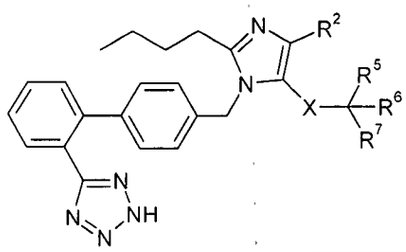
(5-40) ácido 4'-{2-butil-4-ciclopropil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{32}H_{41}N_3O_3S$, 548,29; encontrado 548,4.

(5-41) ácido 4'-{2-butil-4-ciclopropil-5-[(*(S)*-3-ciclopropil-2-mercapto-propionilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{31}H_{37}N_3O_3S$, 532,26; encontrado 532,2.

(5-42) ácido 4'-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metoxi-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{30}H_{39}N_3O_4S$, 538,27; encontrado 538,6.

EJEMPLO 6

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 6-1 a 6-44, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^2	-X	R^5	R^6	R^7
6-1	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$ ciclohexilen- NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-2	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_2-$ NHC(O)- ciclohexilen- NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-3	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_4-$ NHC(O)- ciclohexilen- NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-4	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_6-$ NHC(O)- ciclohexilen- NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-COOH$	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-5	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_4-$ NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo	H
6-6	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_4-$ NHC(O)-	-SH	bencilo	H

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6	R^7
6-7	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	bencilo	H
6-8	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_4-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	bencilo	H
6-9	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_6-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	bencilo	H
6-10	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_2-C(O)N(OH)-CH_2-$	$-C(O)NH-(CH_2COOH)$	bencilo	H
6-11	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_4-$ CH(COOH)-NHC(O)-	$-C(O)N(OH)H$	bencilo	H
6-12	Cl	$-C(O)NH-(CH_2)_4-$ CH(COOH)-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo	H
6-13	Cl	$-CH_2-C(O)NH-(CH_2)_2-NHC(O)-$ ciclohexilen-NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-$ COOH	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-14	Cl	$-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_4-NHC(O)-$ ciclohexilen-NHC(O)-	$-CH_2-CH-[CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3]-$ COOH	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6	R^7
6-15	Cl	$-CH_2$-N(OH)C(O)-ciclohexilen-NHC(O)-	$-CH_2$-CH-[CH_2-O-$(CH_2)_2$-OCH_3]-COOH	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-16	Cl	-C(O)NH-CH_2-CH(COOH)-CH_2-	-C(O)NH-(CH_2COOH)	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-17	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-18	H	$-CH_2$-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-19	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-20	Cl	-C(O)NH-CH_2-CH(COOH)-CH_2-	-C(O)NH-CH(CH_2-fenil-OH)(COOH)	R^6 y R^7 se toman juntos para formar ciclopentilo	
6-21	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_3$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-22	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6	R^7
6-23	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-	-CH_2SH	-CH_2-bifenilo	H
6-24	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH_2-bifenilo	H
6-25	H	-C(O)NH-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-26	H	-CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-	-NH-CH_2-P(O)$(OH)_2$	-CH_2-bifenilo	H
6-27	H	-C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-28	H	-CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-	-$C(O)NH_2$	bencilo	H
6-29	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-SC(O)CH_3	bencilo	H
6-30	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SC(O)CH_3	-$CH(CH_3)_2$	H
6-31	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-$CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-32	Cl	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-33	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	-$CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-34	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$	H

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6	R^7
6-35	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo	H
6-36	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-37	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-38	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-39	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-40	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-trifluoro-metilbencilo	H
6-41	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-42	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-43	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
6-44	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$CH_2CH(CH_3)_2$	H

(6-1) ácido 3-{1-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)ciclohexilcarbamoil]ciclopentil}-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{42}H_{55}ClN_8O_6$, 803,39; encontrado 803,0.

(6-2) ácido 3-(1-{4-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}-amino)-etilcarbamoil]-ciclohexilcarbamoil}-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etoximetil)-propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{44}H_{58}ClN_9O_7$, 860,42; encontrado 860,2.

(6-3) ácido 3-(1-{4-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)butilcarbamoilo] ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{46}H_{62}ClN_9O_7$, 888,45; encontrado 888,4.

(6-4) ácido 3-(1-{4-[6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)hexilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{48}H_{66}ClN_9O_7$, 916,48; encontrado 916,4.

(6-5) [4-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)butil]amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{41}ClN_8O_2S$, 685,28; encontrado 685,2.

(6-6) [4-(*(R)*-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)butil]amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{39}ClN_8O_2S$, 671,26; encontrado 671,2.

(6-7) N-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)etil]-2-mercaptometil-3-fenilpropionamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{39}ClN_8O_2S$, 671,26; encontrado 671,2.

(6-8) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 5-(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)pentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{37}H_{43}ClN_8O_2S$, 699,29; encontrado 699,2.

(6-9) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 7-(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)heptanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{39}H_{47}ClN_8O_2S$, 727,32; encontrado 727,2.

(6-10) ácido [2-({[3-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)propionil]hidroxiamino}metil)-3-fenilpropionilamino]acético. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{37}H_{40}ClN_9O_6$, 742,28; encontrado 742,2.

(6-11) ácido *(S)*-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-

fenilpropionilamino)hexanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{38}H_{42}ClN_9O_6$, 756,30; encontrado 756,2.

(6-12) ácido *(S)*-2-(2-bencil-3-mercapto-propionilamino)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)hexanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{38}H_{43}ClN_8O_4S$, 743,28; encontrado 743,2.

(6-13) ácido 3-(1-{4-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)etilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxi-etoximetil)propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{45}H_{60}ClN_9O_7$, 874,43; encontrado 874,6.

(6-14) ácido 3-(1-{4-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)butilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{47}H_{64}ClN_9O_7$, 902,46; encontrado 902,5

(6-15) ácido 3-{1-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}hidroxicarbamoil)ciclohexilcarbamoil]ciclopentil}-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{42}H_{55}ClN_8O_7$, 819,39; encontrado 819,5.

(6-16) ácido 2-[({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)metil]-3-[1-(carboximetilcarbamoil)ciclopentilo] propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{39}ClN_8O_6$, 691,27; encontrado 692,2.

(6-17) ácido *(R)*-N-{2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)succinámico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{38}ClN_9O_6$, 728,26; encontrado 728,5.

(6-18) ácido *(S)*-N-{2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-

4-ilmetil}-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)succinámico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{39}N_9O_6$, 694,30; encontrado 694,5.

(6-19) ácido *(R)*-4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)butírico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{37}H_{40}ClN_9O_6$, 742,28; encontrado 742,5.

(6-20) ácido 2-[({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)metil]-3-{1-[*(S)*-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilcarbamoil]ciclopentil}propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{41}H_{45}ClN_8O_7$, 797,31; encontrado 797,2.

(6-21) ácido *(S)*-5-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)pentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{37}H_{40}ClN_9O_6$, 742,28; encontrado 742,5.

(6-22) ácido *(S)*-4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)butírico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{38}ClN_9O_6$, 728,26; encontrado 728,5.

(6-23) ácido *(S)*-2-(2-bifenil-4-ilmetil-3-mercaptopropionilamino)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino) hexanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{44}H_{47}ClN_8O_4S$, 819,31; encontrado 819,7.

(6-24) ácido *(S)*-2-(3-bifenil-4-il-2-hidroxicarbamoilpropionilamino)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino) hexanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{44}H_{46}ClN_9O_6$, 832,33; encontrado 832,7.

(6-25) ácido *(S)*-4-({2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)butírico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{39}N_9O_6$, 694,30; encontrado 694,5.

(6-26) ácido *(S)*-2-[*(S)*-3-bifenil-4-il-2-(fosfonometilamino)propionilamino]-N-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}succinámico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{42}H_{46}N_9O_7P$, 820,33; encontrado 820,3.

(6-27) ácido *(S)*-6-({2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)hexanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{38}H_{43}N_9O_6$, 722,33; encontrado 722,3.

(6-28) ácido *(R)*-N-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-2-(2-carbamoil-3-fenilpropionilamino)succinámico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{39}N_9O_5$, 678,31; encontrado 679,4.

(6-29) éster S-[1-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-2-feniletílico] del ácido tioacético. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{34}ClN_7O_2S$, 628,22; encontrado 628,5.

(6-30) éster S-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-3-metilbutílico] del ácido tioacético. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{36}ClN_7O_2S$, 594,23; encontrado 594,5.

(6-31) N-{2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-N'-hidroxi-2-isobutilmalonamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{35}ClN_8O_3$, 579,25; encontrado 579,4.

(6-32) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{33}ClN_8O_3$, 613,24; encontrado 614,4.

(6-33) (1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}N_8O_3$, 545,29; encontrado 545,4.

(6-34) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_7OS$, 566,24; encontrado 566,4.

(6-35) (*(R)*-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{34}N_8O_3$, 579,28; encontrado 580,0.

(6-36) {2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{37}N_7OS$, 532,28; encontrado 532,2.

(6-37) N-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-N'-hidroxi-2-isobutilmalonamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}N_8O_3$, 545,29; encontrado 545,5.

(6-38) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_7OS$, 566,24; encontrado 567.

(6-39) {2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{37}N_7OS$, 532,28; encontrado 532.

(6-40) [*(R)*-1-hidroxicarbamoilmetil-2-(2-trifluorometilfenil)etil]amida del ácido 2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{33}F_3N_8O_3$, 647,26; encontrado 647,4.

(6-41) {2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-

ilmetil}amida del ácido *(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{37}N_7OS$, 532,28; encontrado 533.

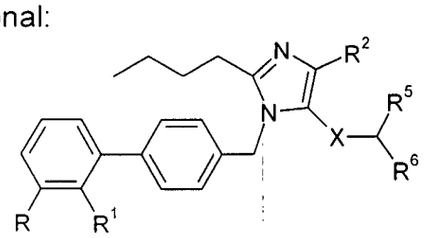
(6-42) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_7OS$, 566,24; encontrado 567.

(6-43) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{35}N_7OS$, 518,26; encontrado 518,4.

(6-44) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(S)*-2-mercapto-4-metil-pentanoico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{28}H_{34}ClN_7OS$, 552,22; encontrado 552,4.

EJEMPLO 7

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 7-1 a 7-8, que tienen la siguiente fórmula donde R es un sustituyente opcional:



Ej.	R^1	R^2	-X	R^5	R^6	R
7-1	-COOH	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$	-
7-2	$-C(O)OC(CH_3)_3$	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-SC(O)CH_3$	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$	-

Ej.	R^1	R^2	-X	R^5	R^6	R
7-3	$-SO_2NH-C(O)NH-(CH_2)_2CH_3$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo	-
7-4	$-NHSO_2-CF_3$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo	-
7-5	$-SO_2NH-C(O)CH_3$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo	-
7-6	$-SO_2NH-C(O)NH-(CH_2)_2CH_3$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo	-
7-7	$-SO_2NH-C(O)CH_3$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo	-
7-8	-COOH	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	F

(7-1) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{34}ClN_3O_3S$, 528,20; encontrado 528,3.

(7-2) éster t-butílico del ácido 4'{5-[(2-acetilsulfanil-3-metil-pentanoilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{44}ClN_3O_4S$, 626,27; encontrado 626,5.

(7-3) 2-butil-N-(4-(hidroxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-((2'-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bifenil-4-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{42}N_6O_6S$, 675,29; encontrado 675,2.

(7-4) ((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 2-butil-3-(2'-trifluorometansulfonilaminobifenil-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_5S$, 658,22; encontrado 658,2.

(7-5) ((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 3-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-2-butil-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 632,25; encontrado 632,4.

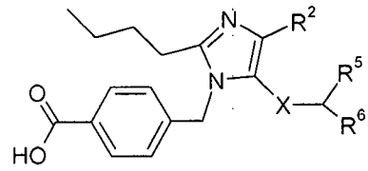
(7-6) (*R*)-2-butil-N-(4-(hidroxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-((2'-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bifenil-4-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{42}N_6O_6S$, 675,29; encontrado 675,4.

(7-7) ((*S*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 3-(2'-Acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-2-butil-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_6S$, 632,25; encontrado 632,4.

(7-8) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-fluorobifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{35}ClFN_3O_3S$, 560,21; encontrado 561.

EJEMPLO 8

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 8-1 a 8-77, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^2	-X	R^5	R^6

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
8-1	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-2	Cl	-C(O)NH-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-3	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-SH	-$CH(CH_3)$-CH_2CH_3
8-4	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-5	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
8-6	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-7	Cl	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
8-8	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
8-9	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
8-10	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	bencilo
8-11	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-12	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-NHC(O)CH_2SH	bencilo
8-13	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH(CH_3)_2$
8-14	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-CH_3
8-15	Cl	-CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	bencilo
8-16	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2C(O)N(OH)H	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-17	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	4-metilbencilo
8-18	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	3,4-difluorobencilo
8-19	H	-C(O)NH-CH_2-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-20	Cl	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	-CH_2-piridin-4-ilo
8-21	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	-CH_2-naftalen-2-ilo

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
8-22	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-metilbencilo
8-23	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-clorobencilo
8-24	H	-C(O)NH-	$-CH_2-C(O)NH[OC(O)OCH_2$-fenil]	bencilo
8-25	H	-C(O)NH-	$-CH_2-C(O)N[OC(O)CH_2O$-fenil]H	bencilo
8-26	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
8-27	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-(CH_2)_2$-fenilo
8-28	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2$-tiofen-3-ilo
8-29	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2$-furan-2-ilo
8-30	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH(CH_3)_2$
8-31	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-32	H	-C(O)NH-	$-CH_2-C(O)N[OC(S)N(CH_3)_2]H$	bencilo
8-33	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-trifluorometil-bencilo
8-34	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2$-naftalen-2-ilo
8-35	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-fluorobencilo
8-36	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	3-fluorobencilo
8-37	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-bromobencilo
8-38	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-bromobencilo

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
8-39	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-nitrobencilo
8-40	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-metilbencilo
8-41	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	3-metilbencilo
8-42	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	pentafluorobencilo
8-43	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2,4-diclorobencilo
8-44	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2,4-diclorobencilo
8-45	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	3,4-diclorobencilo
8-46	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-yodobencilo
8-47	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-yodobencilo
8-48	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-trifluoro-metilbencilo
8-49	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	3-trifluoro-metilbencilo
8-50	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-cianobencilo
8-51	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	3,4-difluorobencilo
8-52	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-clorobencilo
8-53	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-fluorobencilo
8-54	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-55	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
8-56	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
8-57	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH(CH_3)_2$
8-58	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-59	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-60	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-C(O)NH-	-$CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
8-61	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-62	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-C(O)NH-	-CH_2SH	bencilo
8-63	H	-C(O)NH-	-CH_2SH	bencilo
8-64	Cl	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-65	H	-CH_2-NHC(O)-	-SH	-CH_2CH_3
8-66	H	-C(O)NH-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-67	H	-C(O)NH-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH_2CH(CH_3)_2$
8-68	H	-C(O)NH-NHC(O)-	-CH_2SH	bencilo
8-69	Cl	-$(CH_2)_2$-NHC(O)-	-CH_2SH	bencilo
8-70	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$(CH_2)_3CH_3$
8-71	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$(CH_2)_2$ $CH(CH_3)_2$
8-72	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-$CH(CH_3)$-CH_2CH_3
8-73	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-CH_2-ciclopentilo
8-74	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-CH_2-ciclohexilo
8-75	H	-CH_2-NHC(O)-	-CH_2SH	-CH_2-naftalen-3-ilo
8-76	H	-CH=C(-CH_2-2-tiofen)-C(O)NH-	-$CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
8-77	H	-CH=C(-CH_2-2-tiofen)-C(O)NH-	-$CH_2SC(O)CH_3$	bencilo

(8-1) ácido 4-{2-butil-5-[*(S)*-5-carboxi-5-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)pentilcarbamoil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{38}ClN_5O_8$, 656,24; encontrado 656,2.

(8-2) ácido 4-{2-butil-5-[*(S)*-3-carboxi-3-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino) propilcarbamoil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{34}ClN_5O_8$, 628,21; encontrado 629,2.

(8-3) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercapto-3-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}ClN_3O_3S$, 452,17; encontrado 452,2.

(8-4) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metil-pentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}ClN_4O_5$, 479,20; encontrado 479,2.

(8-5) ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479,3.

(8-6) ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metil-butilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}N_4O_5$, 445,24; encontrado 445,2.

(8-7) ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 513,3.

(8-8) ácido 4-[5-((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479,4.

(8-9) ácido 4-[5-((*S*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479,3. Para la sal TFA: ^{1}H-NMR (400 Mz, $(CD_3)_2SO$): δ (ppm) 0,74 (t, 3H, *J* = 5 Hz), 1,20 (q, 2H, *J* = 5 Hz), 1,41 (m, 2H), 2,19 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 2,73 (m, 3H), 5,69 (m, 4H), 7,11 (m, 7H, *J* = 5 Hz), 7,85 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

(8-10) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}ClN_3O_3S$, 500,17; encontrado 501.

(8-11) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 467.

(8-12) ácido 4-(2-butil-4-cloro-5-{[2-(2-mercapto-acetilamino)-3-fenilpropionilamino]-metil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{31}ClN_4O_4S$, 543,18; encontrado 544.

(8-13) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metil-butirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}ClN_3O_3S$, 452,17; encontrado 453.

(8-14) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[((*S*)-3-mercapto-2-metilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{20}H_{26}ClN_3O_3S$, 424,14; encontrado 425.

(8-15) ácido 4-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil}-

2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{33}ClN_4O_4S$, 557,19; encontrado 558.

(8-16) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoilmetil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{33}ClN_4O_5$, 493,21; encontrado 494.

(8-17) ácido 4-{2-butil-5-[*(S)*-2-hidroxicarbamoil-1-(4-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493,4.

(8-18) ácido 4-{2-butil-5-[*(S)*-1-(3,4-difluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_4O_5$, 515,20; encontrado 515,2.

(8-19) ácido 4-[2-butil-5-(2-hidroxicarbamoil-3-fenil-propilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 480,2.

(8-20) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-(*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-piridin-4-ilmetiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{28}ClN_5O_5$, 514,18; encontrado 515,2.

(8-21) ácido 4-[2-butil-5-(*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-naftalen-2-ilmetiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; encontrado 529,4.

(8-22) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(4-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493,4.

(8-23) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(4-clorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+]

calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 514,2.

(8-24) ácido *(S)*-4-((5-(4-(benciloxicarboniloxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamoil)-2-butil-1H-imidazol-1-il)metil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{36}N_4O_7$, 613,26; encontrado 613,2.

(8-25) ácido 4-(2-butil-5-{*(S)*-1-[(2-fenoxiacetoxicarbamoil)metil]-2-feniletilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{36}N_4O_7$, 613,26; encontrado 613,4.

(8-26) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3S$, 432,22; encontrado 433. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,07 (2H, d), 7,6 (1H, s), 7,2 (2H, d), 5,6 (2H, s), 4,45 (1H, d), 4,32 (1H, d), 2,9 (2H, t), 2,55 (2H, m), 2,4 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,35 (5H, m), 0,83 (9H, m).

(8-27) ácido 4-[2-butil-5-*((R)*-1-hidroxicarbamoilmetil-3-fenilpropilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493,5.

(8-28) ácido 4-[2-butil-5-*((R)*-2-hidroxicarbamoil-1-tiofen-3-ilmetil-etilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_5S$, 485,18; encontrado 485,5.

(8-29) ácido 4-[2-butil-5-*((R)*-1-furan-2-ilmetil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_6$, 469,20; encontrado 469,5.

(8-30) ácido 4-{2-butil-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}N_4O_5$, 445,24; encontrado 445,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 10,6 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,15 (1H, t), 7,91 (2H, d), 7,41 (1H, s), 7,15 (2H, d), 5,53

(2H, s), 4,19 (2H, d), 2,89 (1H, t), 2,81 (2H, t), 1,48 (3H, m), 1,21, 4H, m), 0,74 (9H, m).

(8-31) ácido 4-{2-butil-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479,0.

(8-32) ácido *(S)*-4-((2-butil-5-(4-(dimetilcarbamotioiloxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamoil)-1H-imidazol-1-il)metil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{35}N_5O_5S$, 566,24; encontrado 566,2.

(8-33) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(4-trifluorometilbencil)etil-carbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}F_3N_4O_5$, 547,21; encontrado 547,7.

(8-34) ácido 4-[2-butil-5-(*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-naftalen-2-ilmetiletil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; encontrado 529,7.

(8-35) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}FN_4O_5$, 497,21; encontrado 497,6.

(8-36) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(3-fluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}FN_4O_5$, 497,21; encontrado 497,7.

(8-37) ácido 4-{5-[*(R)*-1-(4-bromobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}BrN_4O_5$, 557,13; encontrado 558,5.

(8-38) ácido 4-{5-[*(R)*-1-(2-bromobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}BrN_4O_5$,

557,13; encontrado 558,4.

(8-39) ácido 4-{2-Butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(4-nitrobencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}N_5O_7$, 524,212; encontrado 524,7.

(8-40) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(2-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493,8.

(8-41) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(3-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493,7.

(8-42) ácido 4-[2-butil-5-(*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-pentafluorofenilmetiletil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{25}F_5N_4O_5$, 569,17; encontrado 569,7.

(8-43) ácido 4-{2-butil-5-[*(S)*-1-(2,4-diclorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5$, 547,14 ; encontrado 548,4.

(8-44) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(2,4-diclorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5$, 547,14; encontrado 548,5.

(8-45) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(3,4-diclorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5$, 547,14; encontrado 548,6.

(8-46) ácido 4-{2-butil-5-[*(S)*-2-hidroxicarbamoil-1-(4-yodobencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}IN_4O_5$, 605,12; encontrado 605,5.

(8-47) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(4-yodobencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}IN_4O_5$, 605,12; encontrado 605,5.

(8-48) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(2-trifluorometilbencil)etil-carbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}F_3N_4O_5$, 547,21; encontrado 547,6.

(8-49) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-2-hidroxicarbamoil-1-(3-trifluorometilbencil)etil-carbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}F_3N_4O_5$, 547,21; encontrado 547,6.

(8-50) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(2-cianobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_5$, 504,22; encontrado 504,7.

(8-51) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(3,4-difluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_4O_5$, 515,20; encontrado 515,8.

(8-52) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(2-clorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 514,3.

(8-53) ácido 4-{2-butil-5-[*(R)*-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}FN_4O_5$, 497,21; encontrado 497,5.

(8-54) ácido 4-(2-butil-5-{*(S)*-1-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{39}N_5O_6$, 626,29; encontrado 626,4.

(8-55) ácido 4-(2-butil-5-{*(S)*-1-[(2-mercaptometil-3-

fenilpropionilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{40}N_4O_4S$, 613,28; encontrado 613,4.

(8-56) ácido 4-(2-butil-5-{*(S)*-1-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{42}N_4O_4S$, 579,29; encontrado 579,4.

(8-57) ácido 4-(2-butil-5-{*(S)*-1-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{40}N_4O_4S$, 565,28; encontrado 565,2.

(8-58) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 466,3.

(8-59) ácido 4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3S$, 432,22; encontrado 432,3. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,52 (1H, t), 7,92 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,18 (2H, d), 5,55 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,84 (2H, t), 2,16 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,22 (5 H, m), 0,76 (9H, m).

(8-60) ácido 4-{5-[*(S)*-1-bencil-2-(*(R)*-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoilo) etilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{36}H_{41}N_5O_6$, 640,31; encontrado 640,3.

(8-61) ácido 4-{2-butil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3S$, 432,22; encontrado 432.

(8-62) ácido 4-{5-[*(S)*-1-bencil-2-(*(R)*-1-mercaptometil-2-feniletilcarbamoil)etilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{40}N_4O_4S$, 613,28; encontrado 613,4.

(8-63) ácido 4-[5-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{29}N_3O_3S$, 452,19; encontrado 452,2.

(8-64) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 467,2.

(8-65) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptobutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_3S$, 390,18; encontrado 390,2.

(8-66) ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_3S$, 418,21; encontrado 418,2.

(8-67) ácido 4-{2-butil-5-[N'-(2-mercaptometil-4-metilpentanoil)hidrazinocarbonil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}N_4O_4S$, 461,21; encontrado 461,4.

(8-68) ácido 4-{5-[N'-(2-bencil-3-mercapto-propionil)hidrazinocarbonil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_4S$, 495,20; encontrado 495,4.

(8-69) ácido 4-{5-[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)etil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}ClN_3O_3S$, 514,19; encontrado 514,2.

(8-70) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometilhexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil} benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3S$, 432,22; encontrado 432,2.

(8-71) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-5-

metilhexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_3S$, 446,24; encontrado 446,2.

(8-72) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-3-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3S$, 432,22; encontrado 432,2.

(8-73) ácido 4-{2-butil-5-[(3-ciclopentil-2-mercaptometilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{35}N_3O_3S$, 458,24; encontrado 458,2.

(8-74) ácido 4-{2-butil-5-[(3-ciclohexil-2-mercaptometilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{37}N_3O_3S$, 472,26; encontrado 472,2.

(8-75) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-3-naftalen-1-ilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{33}N_3O_3S$, 516,22; encontrado 517,2.

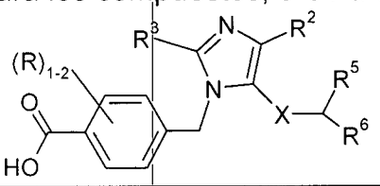
(8-76) ácido 4-{5-[(E)-2-(*(R)*-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-3-tiofen-2-ilpropenil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_5S$, 601,24; encontrado 602,5.

(8-77) ácido 4-{5-[(E)-2-(*(R)*-2-acetilsulfanil-1-benciletilcarbamoil)-3-tiofen-2-ilpropenil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{34}H_{37}N_3O_4S_2$, 616,22; encontrado 616,4.

EJEMPLO 9

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 9-1 a 9-63, que tienen la siguiente fórmula donde uno o dos grupos R están opcionalmente presentes. Para los compuestos 9-1 a

9-60, R^3 es $-(CH_2)_3CH_3$. Para los compuestos, 9-61 a 9-63, R^3 es $-(CH_2)_2CH_3$.



Ej.	R	R^2	-X	R^5	R^6
9-1	3-metoxi	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-2	3-metoxi	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
9-3	3-metoxi	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH(CH_3)_2$
9-4	3-metoxi	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
9-5	3-metoxi	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-6	3-metoxi	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
9-7	2-bromo	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-8	2-bromo	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
9-9	2-bromo	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-10	2-fenilo	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-11	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-12	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-13	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-14	2-bromo	H	-C(O)NH-	$-CH_2$-C(O)N(OH)H	2-bromobencilo
9-15	2-bromo	H	-C(O)NH-	$-CH_2$-C(O)N(OH)H	2-metilbencilo
9-16	3-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-17	2,6-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^2	-X	R^5	R^6
9-18	3-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-19	2,6-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-20	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SC(O)$-fenil-OCH_3	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-21	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SC(O)-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-22	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SC(O)-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-23	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SC(O)-C(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-24	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SC(O)CH_2-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-25	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2$-SC(O)-ciclohexilo	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-26	2-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SC(O)$-fenilo	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-27	2-bromo	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	bencilo
9-28	2-bromo	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-29	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_3$
9-30	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH_3$
9-31	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-(CH_2)_2CH_3$
9-32	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-(CH_2)_3CH_3$
9-33	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^2	-X	R^5	R^6
9-34	2-metilo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-35	2-metoxi	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-36	2-cloro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-37	3-bromo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-38	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$
9-39	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-40	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-(CH_2)_4CH_3$
9-41	3-cloro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-42	2-cloro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-43	2,5-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-44	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	fenilo
9-45	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	4-fluorofenilo
9-46	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2C(CH_3)_3$
9-47	2,5-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-48	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-49	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-50	2-fluoro	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-51	2-fluoro	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-52	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-53	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	bencilo
9-54	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2C(CH_3)_3$
9-55	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-56	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^2	-X	R^5	R^6
9-57	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$
9-58	2-fluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CF_3$
9-59	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2C(CH_3)_3$
9-60	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2C(CH_3)_3$
9-61	2,3-difluoro	$-CH_2CH_3$	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-62	2,3-difluoro	$-CH_2CH_3$	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-63	2,3-difluoro	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$

(9-1) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{34}ClN_3O_4S$, 496,20; encontrado 497,2.

(9-2) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}ClN_3O_4S$, 530,18; encontrado 531,2.

(9-3) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_4S$, 482,18; encontrado 483,2.

(9-4) ácido 4-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)-acetilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{35}ClN_4O_5S$, 587,20; encontrado 588,2.

(9-5) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-

metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{33}ClN_4O_6$, 509,21; encontrado 509,6.

(9-6) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{31}ClN_4O_6$, 543,19; encontrado 543,6.

(9-7) ácido 2-bromo-4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{30}BrClN_4O_5$, 557,11; encontrado 558,2.

(9-8) ácido 2-bromo-4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}BrClN_4O_5$, 591,09; encontrado 593,2.

(9-9) ácido 2-bromo-4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}BrClN_3O_3S$, 544,10; encontrado 546,2.

(9-10) ácido 5-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; encontrado 543,2.

(9-11) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}BrN_3O_3S$, 510,13; encontrado 510,4. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,53 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,48 (2H, d), 7,07 (1H, d), 5,51 (2H, s), 4,23 (2H, m), 2,86 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,17 (1H, t), 1,44, (2H, m), 1,25 (5H, m), 0,76 (9H, m).

(9-12) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+]

calculado para $C_{23}H_{32}BrN_3O_3S$, 510,13; encontrado 510,4. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,53 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,48 (2H, d), 7,07 (1H, d), 5,51 (2H, s), 4,23 (2H, m), 2,86 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,17 (1H, t), 1,44, (2H, m), 1,25 (5H, m), 0,76 (9H, m).

(9-13) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; encontrado 451,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,83 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,95 (2H, d), 5,48 (2H, s), 4,19 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,14 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,76 (9H, m).

(9-14) ácido 2-bromo-4-{5-[(*R*)-1-(2-bromobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{28}Br_2N_4O_5$, 635,04; encontrado 636,0.

(9-15) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(2-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{31}BrN_4O_5$, 571,15; encontrado 572,2.

(9-16) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; encontrado 451,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,73 (2H, m), 7,46 (1H, s), 5,59 (2H, s), 4,22 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,3 (1H, t), 2,16 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,22 (5H, m), 0,75 (9H, m).

(9-17) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,6-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 469,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,49 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,93 (2H, d), 5,46 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,31 (1H, m), 2,18 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,78 (9H, m).

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda.

PATENTE DE INVENCIÓN 09-110942

2/2

(9-18) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; encontrado 451,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,73 (2H, m), 7,46 (1H, s), 5,59 (2H, s), 4,22 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,3 (1H, t), 2,16 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,22 (5H, m), 0,75 (9H, m).

(9-19) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,6-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 469. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,49 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,93 (2H, d), 5,46 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,31 (1H, m), 2,18 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,78 (9H, m).

(9-20) ácido 2-bromo-4-(2-butil-5-{[2-(4-metoxibenzoilsulfanilmetil)-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{38}BrN_3O_5S$, 644,17; encontrado 645,2.

(9-21) ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{34}BrN_3O_4S$, 552,15; encontrado 553,2.

(9-22) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-isobutirilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{38}BrN_3O_4S$, 580,18; encontrado 581,2.

(9-23) ácido 2-bromo-4-(2-butil-5-{[2-(2,2-dimetilpropionilsulfanilmetil)-4-metil-pentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{40}BrN_3O_4S$, 594,19; encontrado 595,2.

(9-24) ácido 2-bromo-4-(2-butil-5-{[4-metil-2-(3-metilbutirilsulfanilmetil)pentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{40}BrN_3O_4S$, 594,19; encontrado 595,2.

(9-25) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-ciclohexanocarbonilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{42}BrN_3O_4S$, 620,21; encontrado 621,2.

(9-26) ácido 4-{5-[(2-benzoilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{36}BrN_3O_4S$, 614,16; encontrado 615,2.

(9-27) ácido 4-[5-(*(R)*-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{28}BrN_3O_3S$, 530,10; encontrado 530,2.

(9-28) ácido 2-bromo-4-[2-butil-5-(*(R)*-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}BrN_3O_3S$, 496,12; encontrado 496,4.

(9-29) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptopropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{19}H_{24}FN_3O_3S$, 394,15; encontrado 394,2.

(9-30) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptobutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{20}H_{26}FN_3O_3S$, 408,17; encontrado 408,2.

(9-31) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptopentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{21}H_{28}FN_3O_3S$, 422,18; encontrado 422,2.

(9-32) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptohexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; encontrado 436,2.

(9-33) ácido 4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-

metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; encontrado 450,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,83 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,95 (2H, d), 5,48 (2H, s), 4,19 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,14 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,76 (9H, m).

(9-34) ácido 4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-metilbenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_3S$, 446,24; encontrado 446,6.

(9-35) ácido 4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_4S$, 462,24; encontrado 462,6.

(9-36) ácido 4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 466,2.

(9-37) ácido 3-bromo-4-{2-butil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}BrN_3O_3S$, 510,13; encontrado 510,4.

(9-38) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; encontrado 436,2.

(9-39) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; encontrado 436,2.

(9-40) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptoheptanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; encontrado 450,2.

(9-41) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 466,4.

(9-42) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 466,4.

(9-43) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,5-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,3. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,50 (1H, t), 7,70 (1H, m), 7,46 (1H, s), 6,86 (1H, m), 5,55 (2H, s), 4,24 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,16 (1H, m), 1,52 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,76 (9H, m).

(9-44) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-2-fenilacetilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{26}FN_3O_3S$, 456,17; encontrado 456,2.

(9-45) ácido 4-(2-butil-5-{[2-(4-fluorofenil)-2-mercaptoacetilamino]metil}imidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{25}F_2N_3O_3S$, 474,16; encontrado 474,2.

(9-46) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; encontrado 450,2.

(9-47) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,5-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,4.

(9-48) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-

metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,4.

(9-49) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,4. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,45 (1H, m), 7,62 (1H, t), 7,42 (1H, s), 6,71 (1H, t), 5,59 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,28 (1H, m), 2,16 (1H, t), 2,51 (2H, m), 1,24 (5H, m), 0,75 (9H, m).

(9-50) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}ClFN_3O_3S$, 484,18; encontrado 484,4.

(9-51) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}ClFN_3O_3S$, 484,18; encontrado 484,4.

(9-52) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; encontrado 436,2. ^{1}H-NMR (DMSO) 8,50 (1H, t), 7,83 (1H, t), 7,42 (1H, s), 6,96 (2H, t), 5,45 (2H, s), 4,23 (2H, m), 3,18 (2H, m), 2,75 (1H, m), 1,18-1,50 (7H, m), 0,74 (9H, m).

(9-53) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{28}FN_3O_3S$, 470,18; encontrado 470,4.

(9-54) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,3.

(9-55) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-

imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; encontrado 436,4.

(9-56) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{22}H_{29}F_2N_3O_3S$, 454,19; encontrado 454,2.

(9-57) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-3-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,2.

(9-58) ácido 4-{2-butil-5-[(4,4,4-trifluoro-2-mercaptobutirilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{20}H_{23}F_4N_3O_3S$, 462,14; encontrado 462,4.

(9-59) ácido 4-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,5.

(9-60) ácido 4-{2-butil-5-[((*R*)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,5.

(9-61) ácido 4-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{24}H_{33}F_2N_3O_3S$, 482,22; encontrado 482,3.

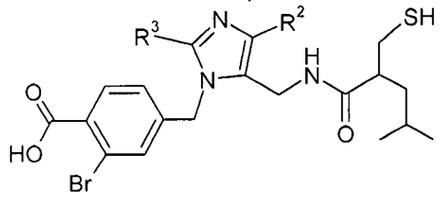
(9-62) ácido -{4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; encontrado 468,4.

(9-63) ácido 2,3-difluoro-4-{5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propil-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para

$C_{21}H_{27}F_2N_3O_3S$, 440,17; encontrado 440,2.

EJEMPLO 10

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 10-1 a 10-5, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^2	R^3
10-1	H	$-(CH_2)_2CH_3$
10-2	H	$-(CH_2)_2CH_3$
10-3	H	$-CH_2CH_3$
10-4	H	$-CH_2CH_3$
10-5	Cl	$-CH_2CH_3$

(10-1) ácido 2-bromo-4-{5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}BrN_3O_3S$, 496,12; encontrado 497,2.

(10-2) ácido 2-bromo-4-{5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}BrN_3O_3S$, 496,12; encontrado 497,2.

(10-3) ácido 2-bromo-4-{2-etil-5-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{21}H_{28}BrN_3O_3S$, 482,10; encontrado 483,2.

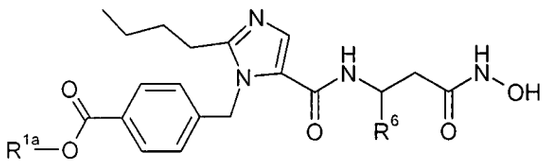
(10-4) ácido 2-bromo-4-{2-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-

metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{21}H_{28}BrN_3O_3S$, 482,10; encontrado 483,2. ^{1}H-NMR (MeOH) 8,67 (1H, t), 7,83 (1H, d), 7,51 (2H, d), 7,10 (1H, d), 5,57 (2H, d), 4,47 (1H, dd), 4,61 (1H, dd), 2,93 (2H, q), 2,56 (2H, m), 2,38 (1H, m), 1,36 (7H, m), 0,83 (6H, dd).

(10-5) ácido 2-bromo-4-{4-cloro-2-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{21}H_{27}BrClN_3O_3S$, 516,06; encontrado 518,0.

EJEMPLO 11

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 11-1 a 11-20, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^{1a}	R^6
11-1	-CH(CH_3)-O-C(O)O-CH_2CH_3	bencilo
11-2	-CH_3	-$(CH_2)_2$-fenilo
11-3	-CH_3	-CH_2-tiofen-3-ilo
11-4	-CH_3	-CH_2-furan-2-ilo
11-5	-CH_3	bencilo
11-6	-CH_2CH_3	bencilo
11-7	-$(CH_2)_2CH_3$	bencilo
11-8	-CH(CH_3)-CF_3	bencilo
11-9	-$(CH_2)_2$-CF_2CF_3	bencilo

Ej.	R^{1a}	R^6
11-10	$-CH(CH_2F)_2$	bencilo
11-11	$-CH(CH_3)$-O-C(O)O-$CH(CH_3)_2$	bencilo
11-12	$-CH(CH_3)$-O-C(O)O-ciclohexilo	bencilo
11-13	ciclopentilo	bencilo
11-14	$-CH(CH_3)_2$	bencilo
11-15	$-CH_2$-piridin-4-ilo	bencilo
11-16	bencilo	bencilo
11-17	4-fluorobencilo	bencilo
11-18	4-trifluorometilbencilo	bencilo
11-19	4-trifluorometoxibencilo	bencilo
11-20	indan-5-ilo	bencilo

(11-1) éster 1-etoxicarboniloxietílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butil-imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{38}N_4O_8$, 595,27; encontrado 595,5.

(11-2) éster metílico del ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-3-fenilpropilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_5$, 507,25; encontrado 508,1.

(11-3) éster metílico del ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-tiofen-3-ilmetiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5S$, 499,19; encontrado 500,1.

(11-4) éster metílico del ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-furan-2-ilmetil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_6$, 483,22; encontrado 483,9.

(11-5) éster metílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_5$, 493,24; encontrado 493,2.

(11-6) éster metílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_5$, 507,25; encontrado 507,2.

(11-7) éster propílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}N_4O_5$, 521,27; encontrado 521,2.

(11-8) éster 2,2,2-trifluoro-1-metiletílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{33}F_3N_4O_5$, 575,24; encontrado 575.

(11-9) éster 3,3,4,4,4-pentafluorobutílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{33}F_5N_4O_5$, 625,24; encontrado 625.

(11-10) éster 2-fluoro-1-fluorometiletílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{34}F_2N_4O_5$, 557,25; encontrado 557.

(11-11) éster 1-isopropoxicarboniloxietílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{40}N_4O_8$, 609,28; encontrado 609,4.

(11-12) éster 1-ciclohexiloxicarboniloxietílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{44}N_4O_8$, 649,32; encontrado 649,4.

(11-13) éster ciclopentílico del ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-

feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{31}H_{38}N_4O_5$, 547,28; encontrado 547.

(11-14) éster isopropílico del ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{36}N_4O_5$, 521,27; encontrado 521.

(11-15) éster piridin-4-ilmetílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_5$, 570,26; encontrado 570,6.

(11-16) éster bencílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{36}N_4O_5$, 569,27; encontrado 569,4.

(11-17) éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{33}H_{35}FN_4O_5$, 587,26; encontrado 587,0.

(11-18) éster 4-trifluorometilbencílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{35}F_3N_4O_5$, 637,26; encontrado 638,0.

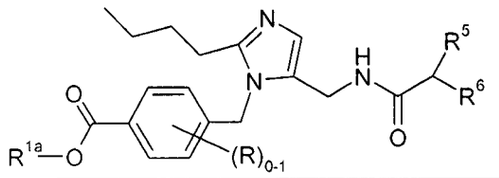
(11-19) éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{35}F_3N_4O_6$, 653,25; encontrado 653,2.

(11-20) éster indan-5-ílico del ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{35}H_{38}N_4O_5$, 595,28; encontrado 595,2.

EJEMPLO 12

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y

sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 12-1 a 12-20, que tienen la siguiente fórmula donde R es un sustituyente opcional:



Ej.	R^{1a}	R	R^5	R^6
12-1	$-CH_3$	-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-2	H	2-bromo	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-3	$-CH_3$	2-bromo	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-4	$-CH_3$	2-bromo	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-5	$-CH_2CH_3$	2-bromo	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-6	$-CH(CH_3)_2$	2-bromo	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-7	$-(CH_2)_3CH_3$	2-bromo	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-8	$-CH_3$	2-fluoro	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-9	$-CH_3$	2-metilo	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-10	$-CH_3$	2-metoxi	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-11	$-CH_3$	2-cloro	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-12	$-CH_3$	3-cloro	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-13	$-CH_3$	2-cloro	$-CH_2SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
12-14	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	fenilo
12-15	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	2-clorofenilo
12-16	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	4-fluorofenilo
12-17	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	4-clorofenilo
12-18	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

Ej.	R^{1a}	R	R^5	R^6
12-19	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
12-20	$-CH_3$	2-fluoro	$-SC(O)CH_3$	$-CH_2C(CH_3)_3$

(12-1) éster metílico del ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_3S$, 446,24; encontrado 446,3.

(12-2) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}BrN_3O_3S$, 510,13; encontrado 511.

(12-3) éster metílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{34}BrN_3O_3S$, 524,15; encontrado 524,4.

(12-4) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{36}BrN_3O_4S$, 566,16; encontrado 566,1.

(12-5) éster etílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{36}BrN_3O_3S$, 538,17; encontrado 539,2.

(12-6) éster isopropílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{38}BrN_3O_3S$, 552,18; encontrado 553,2.

(12-7) éster butílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{40}BrN_3O_3S$, 566,20; encontrado 567,2.

(12-8) éster metílico del ácido 4-{5-[((*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butil-imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{36}FN_3O_4S$, 506,24; encontrado 506,2.

(12-9) éster metílico del ácido 4-{5-[((*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-metilbenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_4S$, 502,27; encontrado 502,2.

(12-10) éster metílico del ácido 4-{5-[((*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_5S$, 518,26; encontrado 518,2.

(12-11) éster metílico del ácido 4-{5-[((*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{36}ClN_3O_4S$, 522,21; encontrado 522,1.

(12-12) éster metílico del ácido 4-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-3-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{36}ClN_3O_4S$, 522,21; encontrado 523,2.

(12-13) éster metílico del ácido 4-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{36}ClN_3O_4S$, 522,21; encontrado 523,2.

(12-14) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-2-fenilacetilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{30}FN_3O_4S$, 512,19; encontrado 512,2.

(12-15) éster metílico del ácido 4-(5-{[2-acetilsulfanil-2-(2-clorofenil)-acetilamino]metil}-2-butilimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}ClFN_3O_4S$, 546,16; encontrado 546,2.

(12-16) éster metílico del ácido 4-(5-{[2-acetilsulfanil-2-(4-fluorofenil)-

acetilamino]metil}-2-butilimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}F_2N_3O_4S$, 530,18; encontrado 530,2.

(12-17) éster metílico del ácido 4-(5-{[2-acetilsulfanil-2-(4-clorofenil)-acetilamino]metil}-2-butilimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{29}ClFN_3O_4S$, 546,16; encontrado 546,2.

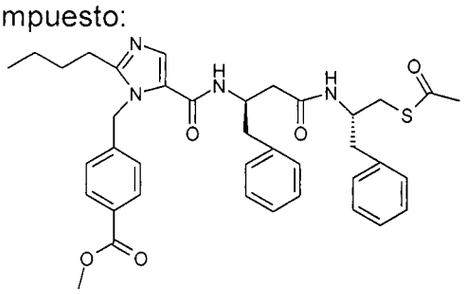
(12-18) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{34}FN_3O_4S$, 492,23; encontrado 492,2.

(12-19) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-3-metilbutirilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{32}FN_3O_4S$, 478,21; encontrado 478,2.

(12-20) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{36}FN_3O_4S$, 506,24; encontrado 506,2.

EJEMPLO 13

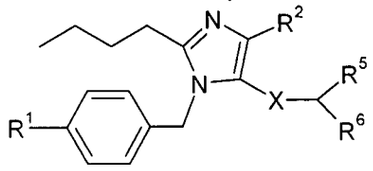
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se preparó el siguiente compuesto:



éster metílico del ácido 4-{5-[*(R)*-2-(*(S)*-2-Acetilsulfanil-1-benciletilcarbamoil)-1-benciletil-carbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{38}H_{44}N_4O_5S$, 669,30; encontrado 669,5.

EJEMPLO 14

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 14-1 a 14-24, que tienen la siguiente fórmula,:



Ej.	R^1	R^2	X	R^5	R^6
14-1	-O-CH(CH_3)-COOH	Cl	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	-CH_2CH(CH_3)$_2$
14-2	-NHSO_2-CF_3	Cl	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
14-3	-NHSO_2-CF_3	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
14-4	-SO_2-NHC(O)CH_3	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
14-5	-SO_2-NH-C(O)NH-(CH_2)$_2$-CH_3	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
14-6	-SO_2-NH-C(O)NH-(CH_2)$_2$-CH_3	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	4-clorobencilo
14-7	-NHSO_2-CF_3	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	-CH_2CH(CH_3)$_2$
14-8	-NHSO_2-CF_3	H	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo
14-9	-O-CH(CH_3)-COOH	Cl	-C(O)NH-	-CH_2C(O)N(OH)H	bencilo

Ej.	R^1	R^2	X	R^5	R^6
14-10	-O-CH(CH_3)-COOH	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
14-11	-C(O)O-$(CH_2)_2$-CF_3	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
14-12	$-SO_2OH$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
14-13	$-SO_2OH$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
14-14	$-SO_2OH$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
14-15	$-SO_2OH$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	4-clorobencilo
14-16	$-SO_2OH$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
14-17	$-NHSO_2-CF_3$	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
14-18	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	2-bromobencilo
14-19	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
14-20	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	$-CH_2COOH$	bencilo
14-21	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
14-22	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	bencilo
14-23	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
14-24	$-SO_2NHC(O)$-fenilo	H	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

(14-1) ácido 2-{4-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]fenoxi}propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{35}ClN_4O_6$, 523,22; encontrado 523,4.

(14-2) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-(4-trifluorometansulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M +

H^+] calculado para $C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_5S$, 616,15; encontrado 616,4.

(14-3) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometansulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5S$, 582,19; encontrado 582,4.

(14-4) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 3-(4-acetilsulfamoilbencil)-2-butil-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{33}N_5O_6S$, 556,22; encontrado 556,3.

(14-5) 2-butil-N-(4-(hidroxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bencil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{38}N_6O_6S$, 599,26; encontrado 599,4.

(14-6) *(S)*-2-butil-N-(1-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-oxobutan-2-il)-1-(4-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bencil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{37}ClN_6O_6S$, 633,22; encontrado 634,2.

(14-7) *((S)*-1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometansulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}F_3N_5O_5S$, 548,21; encontrado 548,3.

(14-8) *((S)*-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometansulfonilamino-bencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5S$, 582,19; encontrado 582,3.

(14-9) ácido 2-{4-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]fenoxi}propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{33}ClN_4O_6$, 557,21; encontrado 557,0.

(14-10) ácido 2-{4-[2-butil-5-*((S)*-1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]fenoxi}propiónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{36}N_4O_6$, 489,26; encontrado 489,4.

(14-11) éster 3,3,3-trifluoropropílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{33}F_3N_4O_5$, 575,24; encontrado 575,4.

(14-12) ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencensulfónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_6S$, 515,19; encontrado 515,5.

(14-13) ácido 4-[5-((*S*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencensulfónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_6S$, 515,19; encontrado 515,5.

(14-14) ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]bencensulfónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{32}N_4O_6S$, 481,20; encontrado 481,2.

(14-15) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}bencensulfónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{29}ClN_4O_6S$, 549,15; encontrado 550,2.

(14-16) ácido 4-[5-((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoil-etilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencensulfónico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_6S$, 515,19; encontrado 515,2.

(14-17) ((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometansulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5S$, 582,19; encontrado 582,2.

(14-18) [(*R*)-2-(2-bromofenil)-1-hidroxicarbamoilmetiletil]amida del ácido 2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}BrN_8O_3$, 581,15; encontrado 583,3.

(14-19) ((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-[4-

(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_8O_3$, 503,24; encontrado 503,5.

(14-20) ácido *(R)*-3-({2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carbonil} amino)-4-fenilbutírico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}N_7O_3$, 488,23; encontrado 488,3.

(14-21) ((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}N_8O_3$, 469,26; encontrado 469,2.

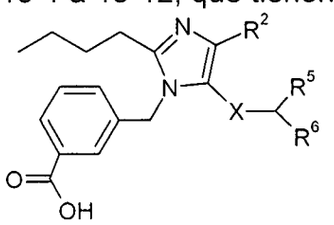
(14-22) ((*R*)-1-mercaptometil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{25}H_{29}N_7OS$, 476,22; encontrado 476,4.

(14-23) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{31}N_7OS$, 442,23; encontrado 442,4.

(14-24) [3-(4-benzoilsulfamoilbencil)-2-butil-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: [M+H^+] calculado para $C_{29}H_{38}N_4O_4S_2$, 571,23; encontrado 571,2.

EJEMPLO 15

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 15-1 a 15-12, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^2	X	R^5	R^6
15-1	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
15-2	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
15-3	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
15-4	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH(CH_3)_2$
15-5	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-SH	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$
15-6	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
15-7	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	$-CH_2CH(CH_3)_2$
15-8	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
15-9	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
15-10	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
15-11	Cl	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo
15-12	Cl	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H$	bencilo

(15-1) ácido 3-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}N_4O_5$, 445,24; encontrado 445,2.

(15-2) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 466,2.

(15-3) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}ClN_3O_3S$, 500,17; encontrado 500,2.

(15-4) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}ClN_3O_3S$, 452,17; encontrado 452,2.

(15-5) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}ClN_3O_3S$, 452,17; encontrado 452,2.

(15-6) ácido 3-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{33}ClN_4O_4S$, 557,19; encontrado 557,2.

(15-7) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{31}ClN_4O_5$, 479,20; encontrado 479,2.

(15-8) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 513,2.

(15-9) ácido 3-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479,4.

(15-10) ácido 3-[2-butil-5-((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$, 479,22; encontrado 479,4.

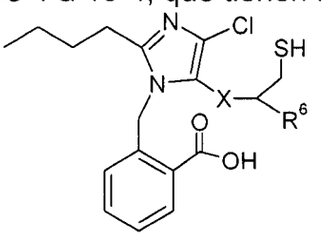
(15-11) ácido 3-[2-butil-4-cloro-5-((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 514,2.

(15-12) ácido 3-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-

feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{29}ClN_4O_5$, 513,18; encontrado 514,2.

EJEMPLO 16

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 16-1 a 16-4, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	-X	R^6
16-1	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2CH(CH_3)_2$
16-2	$-CH_2$-NHC(O)-	bencilo
16-3	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH(CH_3)_2$
16-4	$-CH_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	bencilo

(16-1) ácido 2-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{23}H_{32}ClN_3O_3S$, 466,19; encontrado 467.

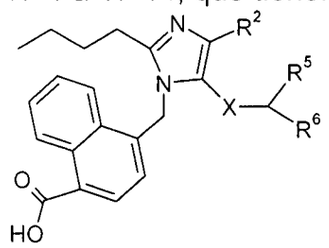
(16-2) ácido 2-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{30}ClN_3O_3S$, 500,17; encontrado 501.

(16-3) ácido 2-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{22}H_{30}ClN_3O_3S$, 452,17; encontrado 453.

(16-4) ácido 2-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{28}H_{33}ClN_4O_4S$, 557,19; encontrado 558.

EJEMPLO 17

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 17-1 a 17-14, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
17-1	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
17-2	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
17-3	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	$-CH_2SH$	$-CH(CH_3)_2$
17-4	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-	$-CH_2SH$	bencilo
17-5	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H)	$-CH_2CH(CH_3)_2$
17-6	Cl	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H)	$-CH(CH_3)_2$
17-7	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H)$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
17-8	Cl	-C(O)NH-	-C(O)N(OH)H)	bencilo
17-9	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H)$	bencilo
17-10	Cl	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H)$	bencilo
17-11	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H)$	bencilo
17-12	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)N(OH)H)$	2-bromobencilo

Ej.	R^2	-X	R^5	R^6
17-13	H	-C(O)NH-	$-CH_2COOH$	bencilo
17-14	H	$-CH_2$-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H)	$-CH_2CH(CH_3)_2$

(17-1) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{34}ClN_3O_3S$, 516,20; encontrado 517,2.

(17-2) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{32}ClN_3O_3S$, 550,19; encontrado 551,2.

(17-3) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{32}ClN_3O_3S$, 502,19; encontrado 502,2.

(17-4) ácido 4-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{32}H_{35}ClN_4O_4S$, 607,21; encontrado 607,2.

(17-5) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{33}ClN_4O_5$, 529,21; encontrado 529,2.

(17-6) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5$, 515,20; encontrado 515,2.

(17-7) ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_5$, 495,25; encontrado 495,4.

(17-8) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-((*S*)-1-hidroxicarbamoil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{29}H_{29}ClN_4O_5$, 549,18; encontrado 549,2.

(17-9) ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; encontrado 529,4.

(17-10) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{31}ClN_4O_5$, 563,20; encontrado 563,4.

(17-11) ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; encontrado 529,5.

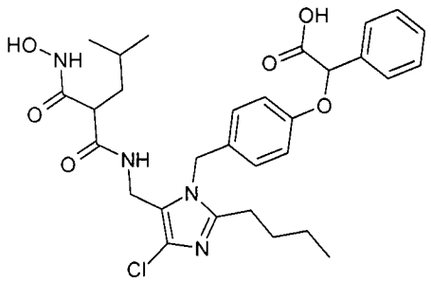
(17-12) ácido 4-{5-[(*R*)-2-(2-bromofenil)-1-hidroxicarbamoilmetiletilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{31}BrN_4O_5$, 607,15; encontrado 608,2.

(17-13) ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-carboximetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{31}N_3O_5$, 514,23; encontrado 514,2.

(17-14) ácido 4-{2-butil-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftalen-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_5$ 495,25; encontrado 495,2.

EJEMPLO 18

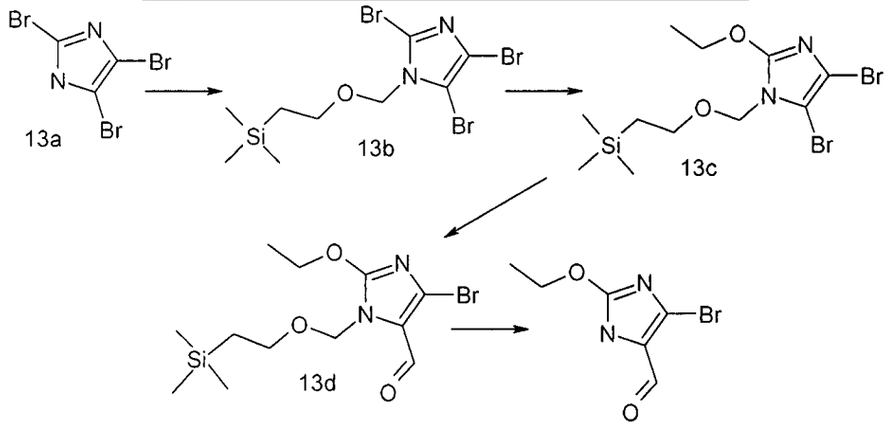
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se preparó el siguiente compuesto:



ácido (4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}fenoxi)fenilacético. MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{37}ClN_4O_6$, 585,24; encontrado 585,4.

PREPARACIÓN 13

5-Bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehido



Se disolvió 2,4,5-tribromo-1H-imidazol (13a) (98,7 g, 324 mmol, 1,0 eq) en 1,20 L de cloruro de metileno y se enfrió a 0 °C. A esto se agregó DIPEA (62 ml, 360 mmol, 1,1 eq) seguido por la lenta adición de cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (60,2 ml, 340 mmol, 1,05 eq). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente. Luego de 2 horas la mezcla se lavó 2x con 600mL de H_3PO_4 1M/NaCl acuoso saturado (1/10 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó a sequedad, para dar intermediario (13b) como un líquido amarillo pálido que solidificó con el reposo (137 g).

Se disolvió Intermediario (13b) (130 g, 290 mmol, 1,0 eq) en 650 ml de

etanol anhidro. A esto se agregó lentamente tert-butóxido de potasio (98,6 g, 879 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se calentó a reflujo por 16 horas. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El aceite resultante se disolvió en 800 ml de EtOAc y se lavó con 400 ml de $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron y la parte orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, para dar intermediario (13c) como un aceite marrón (115,3 g). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{11}H_{20}Br_2N_2O_2Si$, 401,9 encontrado 401,2.

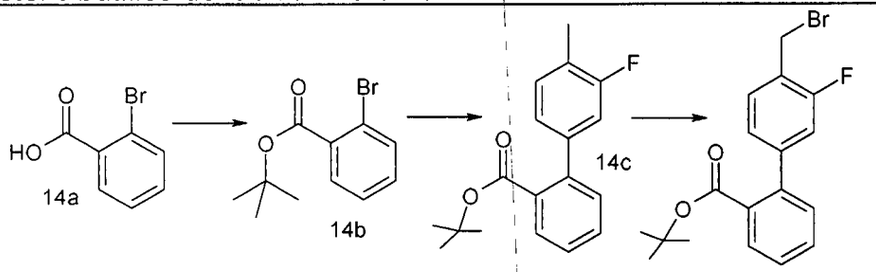
Se disolvió Intermediario (13c) (69,5 g, 174 mmol, 1,0 eq) en 600 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno. Se agregó una solución 2,5 M de n-butillitio en hexanos (72,9 ml, 180 mmol, 1,05 eq) por goteo y la mezcla se agitó a -78 °C por 10 minutos. Luego se agregó DMF (40 ml, 520 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó a -78 °C por 15 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 10 ml agua, se diluyó con 600 ml de EtOAc y se lavó con 100mL agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El material recuperado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-30% EtOAc:hexanos) para dar el intermediario (13d) como un aceite amarillo pálido (45 g).

Se enfrió Intermediario (13d) (105,8 g, 303 mmol, 1,0 eq) a 0 °C en hielo. Se agregó TFA (300 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C por 15 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente. Luego de 90 minutos la mezcla se concentró bajo presión reducida y se redisolvió en 700 ml de EtOAc. La parte orgánica se lavó 2x 600 ml de bicarbonato saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida para produce un sólido amarillo. El material se suspendió en 300 ml de hexano y se agitó a 0 °C por 30 minutos.

El material se filtró y el sólido se lavó con 150 ml de hexano frío para dar el compuesto del título como un sólido blanco pálido (61,2 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,4 (m, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 9,2 (d, 1H).

PREPARACIÓN 14

Éster *t*-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



A una solución de DCC 1,0 M en cloruro de metileno (505 ml, 505 mmol, 1,0 eq) enfriada a 0°C se agregó ácido 2-bromobenzoico (14a) (101,6 g, 505 mmol, 1,0 eq) seguido por DMAP (5,7 g, 470 mmol, 0,09 eq) y alcohol t-butílico (53,2 ml, 560 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y luego se filtró. La parte orgánica se lavó con 400 ml de $NaHCO_3$ saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el intermediario crudo (14b) como un aceite (141,8 g).

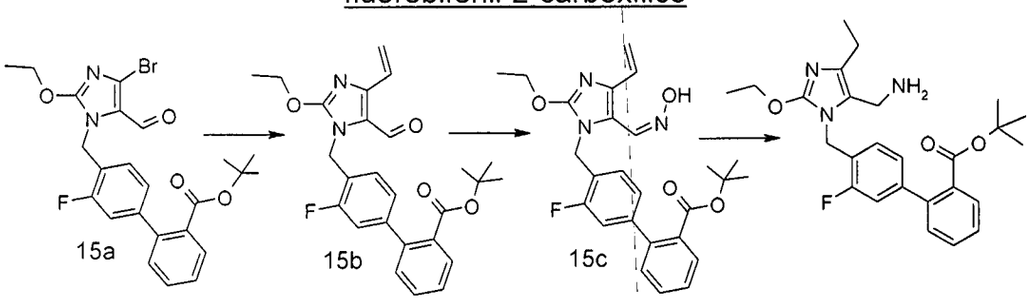
Se suspendió el intermediario crudo (14b) (111,2 g, 433 mmol 1,0 eq) y ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico (73,2 g, 476 mmol, 1,1 eq) en alcohol isopropílico (370 ml). Se agregó una solución 2,0 M de carbonato de sodio en agua (370 ml) y la mezcla se desgasificó bajo nitrógeno. Luego se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,0 g, 4,3 mmol, 0,01 eq) y la mezcla se agitó a 90 °C por 46 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 800 ml de EtOAc, y las capas se separaron. La parte orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El aceite recuperado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (4-6%

EtOAc:hexanos) para dar intermediario (14c) como un aceite (97,4 g).

Se disolvió Intermediario (14c) (89,8 g, 314 mmol, 1,0 eq) en CCl_4 (620 ml) y se desgasificó bajo nitrógeno. Se agregó NBS (55,8 g, 314 mmol, 1,0 eq), seguido por peróxido de benzoilo (1,5 g, 6,3 mmol, 0,02 eq) y la mezcla se calentó a 90 °C bajo nitrógeno por 16 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite recuperado se trituró con 150 ml de EtOAc al 3%:hexanos. La solución se enfrió a -20 °C por 2 horas, luego se filtró y se lavó con 200 ml de una solución fría de EtOAc al 3%:hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (88,9 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,3 (m, 9H), 4,6 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 15

Éster t-butílico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



éster t-butílico del ácido 4'-(4-Bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (15a): Se disolvió 5-Bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehido (15,0 g, 68,5 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (25,0 g, 68,5 mmol) y carbonato de potasio (9,5 g, 68,5 mmol) en DMF (958 ml, 12,4 mol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se detuvo con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró

al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (15a) (25g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{24}H_{24}BrFN_2O_4$, 503,3; encontrado 503,2. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,57 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,01 (2H, d), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, q), 1,41 (3H, t), 1,24 (9H, s).

éster t-butílico del ácido 4'-(2-Etoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (15b): Se disolvió Intermediario (15a) (11,0 g, 21,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml, 1 mol). Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (252 mg, 218 µmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno por 20 minutos. Luego se agregó agua (48 ml, 2,6 mol), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (2,1 g, 8,7 mmol) y carbonato de potasio (3,0 g, 21,8 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C bajo nitrógeno. Luego de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (15b) (9,8 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_4$, 451,2; encontrado 451,0. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8,17 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,28 (1H, s), 7,01(2H, m), 6,86 (1H, t), 6,67 (1H, m), 5,95 (1H, d), 5,41 (2H, s), 5,27 (1H, d), 4,48 (2H, q), 1,38 (3H, t), 1,25 (9H, s).

éster t-butílico del ácido 4'-[2-Etoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (15c): Se disolvió Intermediario (15b) (19,5 g, 43,4 mmol) en piridina (100 ml, 1 mol). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (9,0 g, 130 mmol), seguido por agua (50 ml, 3 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó agua (100

ml) y la mezcla se agitó por 20 minutos. El precipitado se retiró por filtrado y se secó para dar intermediario (15c) (13,5 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{28}FN_3O_4$, 466,2; encontrado 466,4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,78 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,0 (4H, m), 6,20 (1H, d), 5,53 (1H, d), 5,50 (2H, s), 4,55 (2H, q), 1,43 (3H, t), 1,25 (9H, s).

Se disolvió Intermediario (15c) (4,0 g, 8,6 mmol) en etanol (250 ml, 4,3 mol) y ácido sulfúrico (0,50 ml, 9,4 mmol), y se sometió a sonicación. Una vez completamente disuelto, la mezcla se agregó a Pd al 10%/C, tipo Degussa, humedad 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de carbón:agua, 3,0 g, 1,4 mmol) en 20 ml de etanol. La solución se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno por 5 horas. El paladio retiró por filtrado y la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (3,3 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,3; encontrado 454,2. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t) 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, b), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,12 (2H, q), 2,70 (1H, b), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

Síntesis alternativa de Intermediario (15a)

Se disolvió 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehido (19,8 g, 90,6 mmol), y éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (33,1 g, 90,6 mmol) en DMF (400 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó carbonato de potasio (12,5 g, 90,6 mmol) durante 5 minutos. Se calentó lentamente durante la noche. La reacción luego se detuvo con agua. La mezcla se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc:hexanos) para obtener

intermediario (15a) como un sólido blanco (34,2 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{24}H_{24}BrFN_2O_4$, 503,3; encontrado 503,2. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 9,57 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,01 (2H, d), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, q), 1,41 (3H, t), 1,24 (9H, s).

Síntesis alternativa del compuesto del título

Se disolvió Intermediario (15c) (4,5 g, 9,7 mmol) en ácido acético (100 ml, 2000 mmol) y se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó polvo de cinc (5,9 g, 90,2 mmol) y la mezcla se agitó por 45 minutos. El cinc se retiró por filtrado y el ácido acético se concentró. El residuo se colocó en EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se agregó a Pd al 10%/C, tipo Degussa, humedad 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de carbón:agua, 400 mg, 0,2 mmol) en etanol (200 ml, 3 mol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo hidrógeno por 1,5 horas. El paladio se retiró por filtrado y el solvente se concentró para obtener el compuesto del título (4,6 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,3; encontrado 454,2. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t) 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, b), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,12 (2H, q), 2,70 (1H, b), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

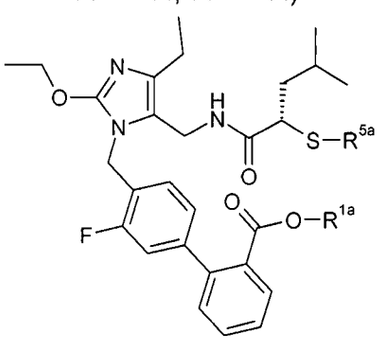
Síntesis alternativa del compuesto del título

Se disolvió Intermediario (15c) (5,1 g, 11 mmol) en ácido acético (100 ml) y ácido sulfúrico (640 µL, 12 mmol). La mezcla se desgasificó bajo nitrógeno y se agregó Pd al 10%/C, tipo Degussa, humedad 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de carbón:agua, 1,5 g, 723 µmol). La mezcla luego se desgasificó bajo hidrógeno a 50 psi en un agitador Parr y se agitó a

temperatura ambiente. Luego de 12 horas, la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material recuperado se disolvió en 50 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de bicarbonato saturado, NaCl acuoso saturado, y se evaporó. El material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% MeOH:DCM) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,6 g). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,3; encontrado 454,2. ^1H NMR ($CDCl_3$) 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t) 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, b), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,12 (2H, q), 2,70 (1H, b), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

EJEMPLO 19

éster t-butílico del ácido 4'-{5-[((*S*)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = $-C(O)CH_3$); ácido 4'-{5-[((*S*)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19b; R^{1a} = H; R^{5a} = $-C(O)CH_3$); y ácido 4'-{2-Etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19c; R^{1a} = H; R^{5a} = H)



Se disolvió ácido *(S)*-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoico (877 mg, 4,6 mmol) en DMF (20 ml, 300 mmol). Se agregó HATU (1,8 g, 4,6 mmol) y DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos.

Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,9 g, 4,2 mmol) en DMF (20 ml, 300 mmol) con DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc:hexanos) para obtener para obtener el éster de acetilsulfanilo intermediario (19a) (2,4 g). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{34}H_{44}FN_3O_5S$, 626,3; encontrado 626,2. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,80 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,06 (2H, d), 6,88 (1H, t), 6,08 (1H, t), 4,96 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,22 (2H, m), 3,86 (1H, t), 2,50 (2H, q), 2,32 (3H, s), 1,82 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,34 (3H, t), 1,26 (9H, s), 1,18 (3H, t), 0,87 (6H, dd).

Se disolvió Intermediario (19a) en DCM:TFA (1:1) (5 ml de cada uno) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, luego se concentró y se llevó adelante para proveer el intermediario ácido de acetilsulfanilo (19b). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{30}H_{36}FN_3O_5S$, 570,2; encontrado 570,4. ^{1}H-NMR (DMSO): 8,64 (1H, b), 7,72 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,44 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, b), 5,05 (2H, s), 4,35 (2H, d), 4,12 (2H, t), 40,5 (2H, t), 2,26 (3H, s), 1,64 (1H, m), 1,40 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,10 (3H, t), 0,80 (6H, dd).

Se disolvió Intermediario (19b) en MeOH (20 ml), y se agregó NaOH 10N (2ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 25 minutos bajo nitrógeno antes de detener la reacción con ácido acético y la mezcla se concentró. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa (10-70%) para obtener el producto final (19c) como una sal TFA (1,6 g; 98% de

pureza). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,2; encontrado 528,2. ^{1}H-NMR (DMSO): 8,40 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,57 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,02 (2H, b), 5,11 (2H, s), 4,40 (2H, d), 4,18 (2H, d), 3,28 (1H, q), 2,68 (1H, d), 2,48 (1H, d), 1,58 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,26 (3H, t), 1,14 (3H, t), 0,79 (6H, dd).

Síntesis alternativa del compuesto del título (19c)

De manera alternativa, se obtuvo el intermediario (19a) mediante el siguiente procedimiento: A una solución fría éster t-butílico del ácido de 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,2 g, 2,7 mmol) disuelto en DCM (45 ml) enfriado con un baño de hielo y sal (-5 °C) se agregó ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (pureza quiral 97,3% S: 531 mg, 2,8 mmol) en 5 ml de DCM y EDC (535 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a -5 °C por 1 hora bajo nitrógeno. La reacción se detuvo agregando una mezcla de 1M H_3PO_4 y NaCl acuoso saturado (1:3; 50 ml), y se diluyó con DCM (200 ml). Luego de agitar en un embudo de separación, la capa orgánica se recogió y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Luego de secar sobre $MgSO_4$, la capa orgánica se evaporó a sequedad, para dar el intermediario (19a) como un aceite amarillo pálido. El producto crudo (2,1g) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ESMS [M+H$^+$] calculado para $C_{34}H_{44}FN_3O_5S$, 626,31; encontrado 626,4. tiempo de retención de HPLC analítica = 3,62 min; condiciones de gradiente = 25-95% MeCN/H_2O durante 5 min. La desprotección total tanto del éster t-butílico como del grupo mercaptoacetilo mediante tratamiento con TFA/DCM (2:1), por 1 hora a temperatura ambiente y NaOH 1M en MeOH, por 5 minutos a temperatura ambiente en dos pasos separados dio el producto final (19c) como una sal TFA. Su pureza quiral fue

determinada en 97,1% de sólo el isómero S mediante HPLC quiral en fase quiral estacionaria.

Síntesis alternativa del compuesto del título (19c)

Se combinó éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (4,0 g, 8,8 mmol), ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (1,7 g, 8,8 mmol), 4-metilmorfolina (970 µL, 8,82 mmol), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,2 g, 8,8 mmol) en un recipiente y se disolvió en DMF (100 ml, 1,300 mol) y se enfrió a 0 °C por 10 minutos. Luego se agregó EDC (1,6 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora y luego a temperatura ambiente por 1 hora y 15 minutos. La reacción se detuvo con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml) y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía de columna (0-50% EtOAc:hexanos) para obtener 4,2 g de intermediario (19a). Se disolvió Intermediario (19a) en DCM:TFA (10 ml de cada uno) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, y luego se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 3,7 g de intermediario (19b). Se disolvió Intermediario (19b) en 30 ml de MeOH. La solución se desgasificó, se agitó bajo nitrógeno, y se enfrió a 0 °C. Se agregó 25 ml de metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (2 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C bajo nitrógeno por 20 minutos. La mezcla luego se acidificó con HCl 1N (15 ml). La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y luego se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa 10-70% MeCN:agua con 0,5% TFA (método de 70 minutos). El producto se disolvió en ~ 4 ml de MeCN, 3 ml de agua y 0,5 ml de TFA para inyectarse en la columna. Se aislaron 2 g del producto final (19c) con

98% de pureza, 93,6 % ee.

Síntesis del compuesto del título (19c) como la sal HCl

El compuesto del título (19c) también se obtuvo como la sal HCl de la siguiente manera. Preparación de columna de intercambio iónico: Se suspendieron cuarenta gramos de resina amberlite IRA-900 (Aldrich) en 400 ml de HCl 1M. La mezcla se agitó por 60 minutos y el grueso del sobrenadante se decantó para dar resinas húmedas, las cuales luego se transfirieron a una columna plástica de 100 ml. Se agregó una pequeña cantidad de arena en la capa superior de la resina. La columna se lavó eluyendo con agua (200 ml) y MeCN acuoso al 50% (200 ml) hasta que el pH del eluyente pasado fue ~5. La sal TFA de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (945 mg) se disolvió en MeCN acuoso al 50% (5 ml), y se cargó en la columna preparada. El compuesto se eluyó con MeCN acuoso al 50% bajo la gravedad. Las fracciones se recogieron en un volumen de 5 ml, y se analizó mediante HPLC, y LCMS. Las fracciones que tenían la masa deseada se combinaron y se liofilizaron, para dar el compuesto del título (19c) como una sal HCl (700 mg). El análisis del contenido iónico de la sal usando cromatografía iónica dio 7,1% de Cl (p/p).

Preparación del enantiómero(R) del compuesto del título (19c)

El enantiómero *(R)* del compuesto del título (19c) se obtuvo mediante el siguiente procedimiento.

éster t-butílico del ácido 4'-{5-[(*(R)*-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19a'): se combinó éster t-butílico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (128 mg, 282 µmol), ácido

(R)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (53,7 mg, 282 µmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (38,4 mg, 282 µmol), y 4-metilmorfolina (31,0 µL, 282 µmol) y se disolvió en DMF (2,5 ml, 32,3 mmol) y se enfrió a 0 °C por 10 minutos. Se agregó EDC (50,0 µL, 282 µmol). Luego de 20 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La reacción se había completado luego de 90 minutos, según se determinó mediante HPLC y LCMS, y se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo 2X con EtOAc, se lavó con HCl 1N (10 ml), agua, y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo (164 mg). Este material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g, 0-100% EtOAc:hexanos) para dar un primer lote del intermediario éster de acetilsulfanilo (19a') como un aceite incoloro (46 mg).

Se disolvió éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (120,0 mg, 265 µmol) y ácido *(R)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (50,3 mg, 264 µmol) en cloruro de metileno (2,0 ml, 31,2 mmol) y se enfrió a 0 °C por 10 minutos. Se agregó EDC (46,8 µL, 264 µmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla luego se enfrió a 0 °C y se agregó DIPEA (46,1 µL, 264 µmol). Esta mezcla se agitó a 0 °C por 5 minutos luego se calentó a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo 2X con DCM, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo (164 mg). Este material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g, 0-100% EtOAc:hexanos) para proveer un segundo lote del intermediario éster de acetilsulfanilo (19a') como un aceite incoloro (68 mg).

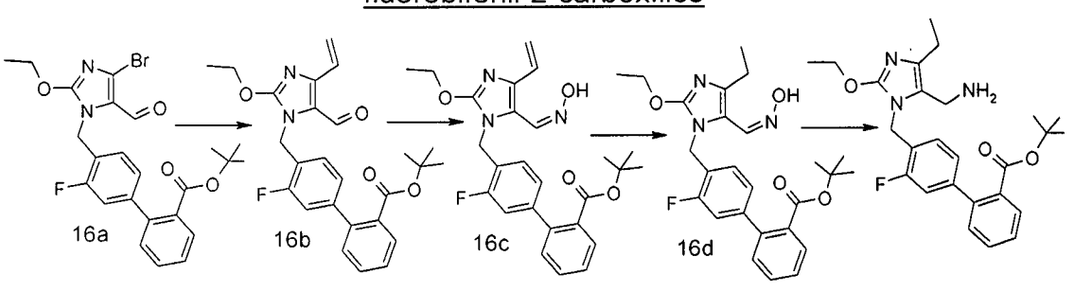
Ácido 4'-{5-[(*(R)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-

etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19b'): Los lotes combinados de Intermediario (19a') (114 mg, 182 µmol) se disolvieron en cloruro de metileno (2,0 ml, 31 mmol). Se agregó TFA (2,0 ml, 26 mmol). Luego de 60 minutos, la mezcla se concentró. Se agregó bicarbonato saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo 3X con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró para proveer 90 mg del intermediario ácido de acetilsulfanilo crudo (19b').

Se colocó Intermediario (19b') en MeOH (2,0 ml) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. se agregó 0,50 M de metóxido de sodio en MeOH (729 µL, 364 µmol). Luego de 30 minutos, la mezcla se acidificó con HCl 6N (90 µL) y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico como una sal TFA blanca sólida (59,4 mg; 96,0% de pureza). Se analizó la pureza quiral del producto y se determinó en 99% ee. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 528,2.

PREPARACIÓN 16

éster t-butílico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



éster t-butílico del ácido 4'-(4-Bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16a): Se disolvió 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-

carbaldehido (6,0 g, 27,4 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (10,0 g, 27,4 mmol), y carbonato de potasio (3,8 g, 27,4 mmol) en DMF (383 ml, 4950 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se detuvo con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (16a) (9,5 g). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{24}H_{24}BrFN_2O_4$, 503,3; encontrado 503,2. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,57 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,01 (2H, d), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, q), 1,41 (3H, t), 1,24 (9H, s).

éster t-butílico del ácido 4'-(2-etoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16b): Se disolvió Intermediario (16a) (9,5 g, 18,9 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (1,0 g, 0,9 mmol), (2-etenil)tri-n-butilestaño (11,0 ml, 37,8 mmol) en DMF (70 ml, 900 mmol), y se calentó a 90 °C por 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó usando una solución de fluoruro de potasio al 20% (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-60% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (16b) (7,7 g). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_4$, 451,2; encontrado 451,0. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8,17 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,28 (1H, s), 7,01(2H, m), 6,86 (1H, t), 6,67 (1H, m), 5,95 (1H, d), 5,41 (2H, s), 5,27 (1H, d), 4,48 (2H, q), 1,38 (3H, t), 1,25 (9H, s).

éster t-butílico del ácido 4'-[2-etoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16c): Se disolvió Intermediario (16b) (7,7 g,

17,2 mmol) en piridina (40 ml, 500 mmol). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (3,6 g, 51,5 mmol), seguido por la adición de agua (20 ml, 1 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se agitó por 20 minutos. El precipitado se retiró por filtrado y se secó para dar intermediario (16c) (7,8 g). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{26}H_{28}FN_3O_4$, 466,2; encontrado 466,4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,78 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,0 (4H, m), 6,20 (1H, d), 5,53 (1H, d), 5,50 (2H, s), 4,55 (2H, q), 1,43 (3H, t), 1,25 (9H, s).

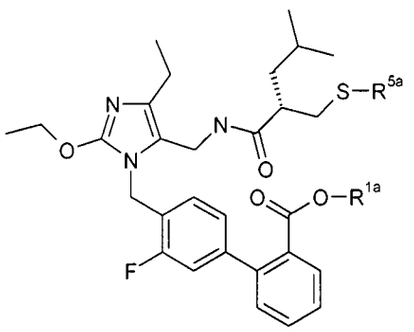
éster t-butílico del ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16d): Se disolvió Intermediario (16c) (7,8 g, 16,6 mmol) en etanol (420 ml, 7,2 mol). Se agregó catalizador de Pearlman, húmedo (0,1:0,4:0,5, hidróxido de paladio:negro de carbón:agua, 6 g, 4 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo hidrógeno por 2 horas. El paladio se retiró por filtrado y el solvente se concentró para dar intermediario (16d) (7,7 g). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{26}H_{30}FN_3O_4$, 468,2; encontrado 468,4.

Se disolvió Intermediario (16d) (7,9 g, 16,8 mmol), $NaBH_3CN$ (4,8 g, 75,7 mmol) y acetato de amonio (2,9 g, 37,0 mmol) en MeOH. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó por 15 minutos antes de agregar cloruro de titanio (III) (7,8 g, 50,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 4 horas. Se agregó hidróxido de amonio (75 ml) para detener la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó 75 ml de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se extrajo 4 veces con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (4,7

g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,3; encontrado 454,4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t) 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, b), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,12 (2H, q), 2,70 (1H, b), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

EJEMPLO 20

éster t-butílico del ácido 4'-{5-[((*S*)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (20a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = -C(O)CH_3); ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (20b; R^{1a} = H; R^{5a} = -C(O)CH_3); ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (20c; R^{1a}=H; R^{5a}=H)

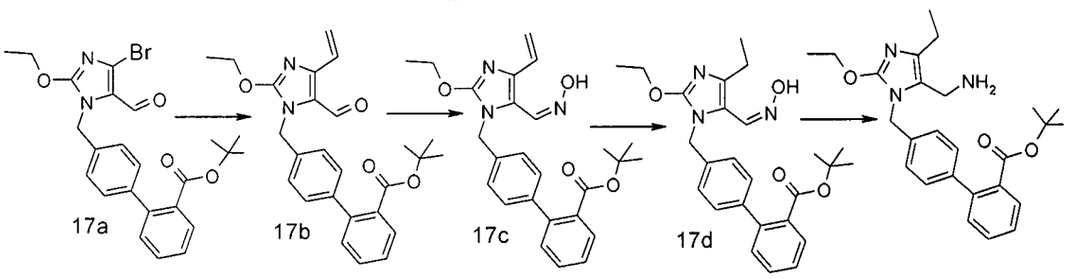


Se disolvió ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (2 g, 9,7 mmol) en DMF (100 ml, 1000 mmol). Se agregó HATU (3,7 g, 9,7 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (4,0 g, 8,8 mmol) en DMF (20 ml, 200 mmol) con DIPEA (1,5 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre

$MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el intermediario éster de acetilsulfanilo (20a). Este intermediario se colocó en DCM:TFA (4 ml de cada uno), se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, y luego se concentró para dar el intermediario ácido de acetilsulfanilo (20b). Este intermediario se disolvió en 1:1 MeOH:1N NaOH (4 ml de cada uno) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1 hora antes de detener la reacción con ácido acético y concentrar la mezcla. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-70% MeCN en agua p/ 0,05% TFA) para obtener el producto final (20c) (2,8 g; 98% de pureza). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,2; encontrado 542,4. ^{1}H-NMR (DMSO): 8,39 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, t), 7,45 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,10 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,43 (2H, m), 4,18 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,32 (2H, m), 2,10 (1H, t), 1,24 (8H, m), 0,78 (6H, dd).

PREPARACIÓN 17

éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-bifenil-2-carboxílico



Éster t-butílico del ácido 4'-(4-bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (17a): Se disolvió 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehido (3,0 g, 13,7 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (4,8 g, 13,7 mmol), y carbonato de potasio (1,9 g, 13,7 mmol), en DMF (60 ml, 780 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

la noche. La reacción se detuvo con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (17a) (5,6 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{24}H_{25}BrN_2O_4$, 485,1; encontrado 485,3. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,58 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,30 (5H, m), 5,42 (2H, s), 4,57 (2H, q), 1,46 (3H, t), 1,18 (9H, s).

Éster t-butílico del ácido 4'-(2-etoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (17b): Se disolvió Intermediario (17a) (5,6 g, 11,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (2,1 g, 1,8 mmol), y (2-etenil)tri-n-butilestaño (13,5 ml, 46,2 mmol) en DMF (70 ml, 900 mmol), y se calentó a 90 °C por 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó usando una solución de fluoruro de potasio al 20% (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-60% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (17b) (4,3 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_4$, 433,2; encontrado 433,4.

Éster t-butílico del ácido 4'-[2-etoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (17c): Se disolvió Intermediario (17b) (4,3 g, 10 mmol) en piridina (40 ml, 500 mmol). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,7 g, 25 mmol), seguido por la adición de agua (20 ml, 1000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla se agitó por 20 minutos. El precipitado se retiró por filtrado y se secó para dar intermediario (17c) (3,5 g). MS m/z: [M+H+] calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_4$, 448,2; encontrado 448,3.

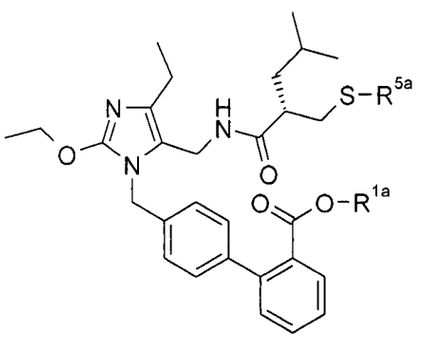
Éster t-butílico del ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (17d): Se disolvió Intermediario (17c) (3,5 g, 7,7 mmol) en etanol (100 ml, 2 mol). Se agregó catalizador de Pearlman, húmedo (0,1:0,4:0,5, hidróxido de paladio:negro de carbón:agua, 660 mg) se agregó. La mezcla se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno por 3 horas. El paladio se retiró por filtrado y el soluto se concentró para dar intermediario (17d) (3,3 g). MS m/z: [M+H+] calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_4$, 450,2; encontrado 450,3.

Se disolvió Intermediario (17d) (3,5 g, 7,7 mmol), $NaBH_3CN$ (1,9 g, 30,5 mmol) y acetato de amonio (1150 mg, 14,9 mmol) en MeOH (30 ml, 700 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó por 15 minutos antes de agregar cloruro de titanio (III) (3,1 g, 20,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 minutos luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. Se agregó hidróxido de amonio (75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó 75 ml de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título (2,5 g). MS m/z: [M+H+] calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_3$, 436,3; encontrado 436,6.

EJEMPLO 21

Éster t-butílico del ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (21a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = $-C(O)CH_3$); Ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (21b; R^{1a} = H; R^{5a} = $-C(O)CH_3$); Ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (21c; R^{1a}=H;

R^{5a}=H)

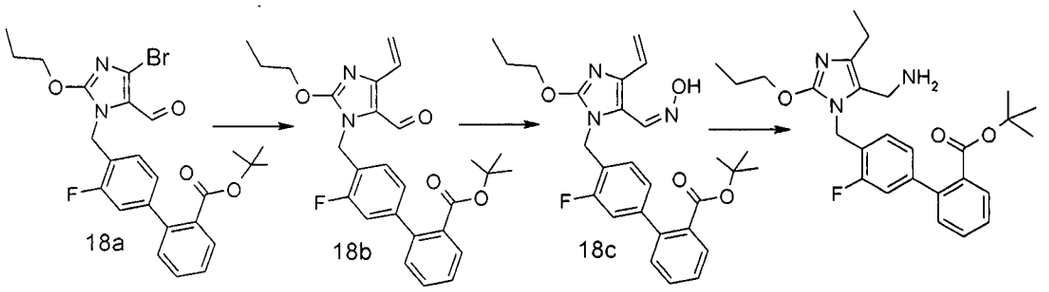


Se disolvió ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (1,0 g, 5,1 mmol) en DMF (50 ml, 600 mmol). Se agregó HATU (1,8 g, 4,8 mmol) y DIPEA (800 µL, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (2,0 g, 4,6 mmol) en DMF (25 ml, 300 mmol) con DIPEA (800 µL, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el intermediario éster de acetilsulfanilo (21a). Este intermediario se colocó en DCM:TFA (4 ml cada uno), se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, luego se concentró para dar el intermediario ácido de acetilsulfanilo (21b). Este intermediario se disolvió en 1:1 MeOH:1N NaOH (5 ml de cada uno) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1 hora antes de detener la reacción con ácido acético y concentrar la mezcla. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-70% MeCN en agua p/ 0,05% TFA) para obtener el producto final (20c) (822 mg). MS m/z: [M+H+] calculado para $C_{29}H_{37}N_3O_4S$, 524,6; encontrado 524,4. ^{1}H-NMR (DMSO): 8,33 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,24 (3H, m), 7,16 (2H, d), 5,05 (2H, s), 4,41 (2H, d), 4,10 (2H, m), 2,41 (3H, m), 2,29 (1H, m), 2,06 (1H, t), 1,20

(8H, m), 0,74 (6H, dd).

PREPARACIÓN 18

éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



Éster t-butílico del ácido 4'-(4-bromo-2-propoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (18a): Se disolvió bromo-2-propoxi-3H-imidazol-4-carbaldehido (4,5 g, 19,3 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (7,1 g, 19,5 mmol) y carbonato de potasio (8,0 g, 57,9 mmol) en DMF (100 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con 200 ml de EtOAc, se lavó con 4 x 100 ml de NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar intermediario (18a) como un aceite incoloro (10 g), el cual se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC analítica = 5,0 minutos. Condiciones de gradiente: 25% de solvente B/75% de solvente A a 95% de solvente B/5% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{25}H_{26}BrFN_2O_4$, 517,11; encontrado 555,2. $[M+K^+]$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 9,55 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,12 (1H, t), 6,99 (2H, d), 5,45 (2H, s), 1,78 (2H, m), 1,28 (2H, m), 1,24 (9H, s), 0,98 (3H, s).

Éster t-butílico del ácido 4'-(2-propoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (18b): Se disolvió Intermediario (18a) (10,0 g, 19,3 mmol) en DMF (100 ml). Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (400 mg,

0,4 mmol), seguido por (2-etenil)tri-n-butilestaño (8,5 ml, 29,0 mmol). El recipiente de la reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 110 °C con agitación por 1 hora, bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió y se agregó 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución al 20% de fluoruro de potasio (2 x 50 ml) seguido por NaCl acuoso saturado (100 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-80% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (18b) como un aceite incoloro (7,2 g). Tiempo de retención de HPLC analítica = 4,9 minutos. Condiciones de gradiente: 25% de solvente B/75% de solvente A a 95% de solvente B/5% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{27}H_{29}FN_2O_4$, 465,22; encontrado 465,6.

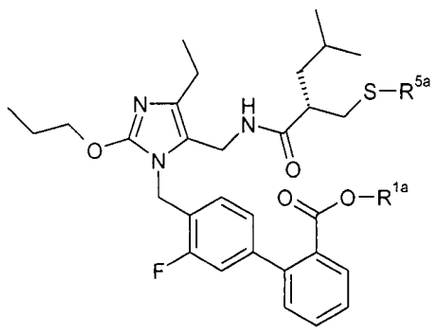
Éster t-butílico del ácido 4'-[2-propoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (18c): Se disolvió Intermediario (18b) (7,2 g, 15,5 mmol) en piridina (30 ml). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (4,0 g, 57,9 mmol) seguido por agua (20 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C por 2 horas. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con 200 ml de EtOAc, se lavó con 3 x 100mL de ácido fosfórico 1M, 1 x 100mL de solución saturada de bicarbonato de sodio, y 2 x 100 ml de NaCl acuoso saturado, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-80% EtOAc:hexanos) para dar intermediario (18c) como un sólido blanco (7,4 g). Tiempo de retención de HPLC analítica = 4,9 minutos. Condiciones de gradiente: 25% de solvente B/75% de solvente A a 95% de solvente B/5% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{27}H_{30}FN_3O_4$,

480,23; encontrado 480,4. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 10,99 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,54 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,34 (1H, m), 7,11 (2H, m), 6,81 (2H, m), 5,73 (1H, d), 5,36 (2H, s), 5,10 (1H, d), 1,66 (2H, m), 1,13 (9H, s), 0,85 (4H, m).

Se disolvió Intermediario (18c) (7,4 g, 15,0 mmol) en EtOAc (200 ml), seguido por la adición de ácido sulfúrico (1,50 ml). Luego se agregó Pd al 10%/C, tipo Degussa, humedad 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de carbón:agua, 16,0 g) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno y luego se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno por 2 horas. La mezcla luego se desgasificó con nitrógeno, el paladio se retiró por filtrado bajo nitrógeno y el material resultante se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (6,5 g). Tiempo de retención de HPLC analítica = 3,2 minutos. Condiciones de gradiente: 10% de solvente B/90% de solvente A a 90% de solvente B/10% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3$, 468,27; encontrado 468,4. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 7,67 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,33 (1H, t) 7,10 (1H, d), 7,03 (2H, d), 6,87 (1H, s), 5,08 (1H, s), 4,12 (2H, m), 4,00 (2H, s), 3,99 (2H, s), 3,48 (2H, s), 2,32 (2H, m), 1,62 (3H, m), 1,14 (9H, s), 0,85(3H, t).

EJEMPLO 22

Éster t-butílico del ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (22a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = -C(O)CH_3); ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (22b; R^{1a} = H; R^{5a} = -C(O)CH_3); ácido 4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico • $C_2HF_3O_2$ (22c; R^{1a}=H; R^{5a}=H)



Se agregó HATU (3,1 g, 8,2 mmol) a una solución de ácido *(S)*-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (1,7 g, 8,2 mmol) en DMF (60 ml), y se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (3,5 g, 7,5 mmol) como una solución en DMF (5 ml), seguido por la adición de DIPEA (2,6 ml, 15,0 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos, luego se agregó 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 4 x 100 ml de NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ por 10 minutos, se filtró y se evacuó a sequedad al vacío. El material luego se concentró y el sólido crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 10-70% EtOAc) para dar el intermediario éster de acetilsulfanilo (22a). Tiempo de retención de HPLC analítica = 4,4 minutos. Condiciones de gradiente: 10% de solvente B/90% de solvente A a 90% de solvente B/10% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{36}H_{48}FN_3O_5S$, 654,34; encontrado 654,5.

Se agregó HCl 4N en dioxano (10mL) a intermediario (22a), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles al vacío para dar el intermediario ácido de acetilsulfanilo (22b) como un aceite anaranjado, el cual se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de

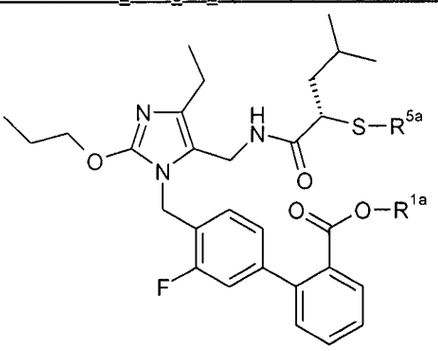
HPLC analítica = 3,9 minutos. Condiciones de gradiente: 10% de solvente B/90% de solvente A a 90% de solvente B/10% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{32}H_{40}FN_3O_5S$, 598,28; encontrado 598,5.

Se agregó NaOH 10 N (2,0 ml) a una solución metanólica (50 ml) de intermediario (22b). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos bajo nitrógeno luego de lo cual se agregó ácido acético (2,0 ml). La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (fase inversa): gradiente de 20-65% (durante 60 minutos); velocidad de flujo 15mL/min; detección a 280 nm. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizó en 50/50 agua/MeCN para dar el producto final (22c) como una sal TFA blanca sólida (1,4 g). Tiempo de retención de HPLC analítica = 3,9 minutos. Condiciones de gradiente: 10% de solvente B/90% de solvente A a 90% de solvente B/10% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; encontrado 556,2. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH) 8,57 (1H, t), 7,86 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,46 (1H, t) 7,32 (1H, d), 7,22 (2H, t), 7,12 (2H, m), 5,32 (1H, s), 4,42 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,94 (3H, t), 0,86 (3H, m).

EJEMPLO 23

Éster t-butílico del ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (23a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = -C(O)CH_3); ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (23b; R^{1a} = H; R^{5a} = -C(O)CH_3); ácido 4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-

carboxílico • $C_2HF_3O_2$ (23c; R^{1a}=H; R^{5a}=H)



Se agregó HATU (4,3 g, 11,3 mmol) a una solución de ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (2,2 g, 11,3 mmol) en DMF (80 ml), y se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (4,8 g, 10,3 mmol) como una solución en DMF (5 ml) seguido por DIPEA (3,6 ml, 20,5 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos, luego se agregó 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 4 x 100 ml NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ por 10 minutos, se filtró y se evacuó a sequedad. La mezcla se concentró y el sólido crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos, 10-70% EtOAc) para dar el intermediario éster de acetilsulfanilo (23a). Tiempo de retención de HPLC analítica = 3,4 minutos. Condiciones de gradiente: 25% de solvente B/75% de solvente A a 95% de solvente B/5% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{35}H_{46}FN_3O_5S$, 640,32; encontrado 640,0.

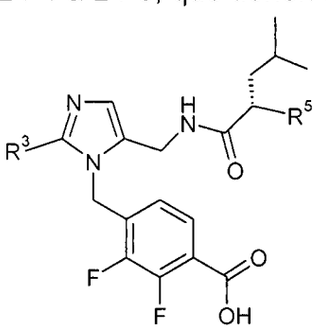
Se agregó HCl 4N en dioxano (10mL) a intermediario (23a), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles al vacío para dar el intermediario ácido de acetilsulfanilo (23b) como un aceite anaranjado, el cual se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC analítica = 2,9 minutos. Condiciones de gradiente: 25% de solvente

B/75% de solvente A a 95% de solvente B/5% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{38}FN_3O_5S$, 584,26; encontrado 584,0.

Se agregó NaOH 10 N (2,0 ml) a una solución metanólica (50 ml) de intermediario (23b). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos bajo nitrógeno luego de lo cual se agregó ácido acético (2,0 ml). La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (fase inversa): gradiente de 20-65% (durante 60 minutos); velocidad de flujo 15mL/min; detección a 280 nm. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizó en 50/50 agua/MeCN para dar el producto final (23c) como una sal TFA blanca sólida (1,0 g). Tiempo de retención de HPLC analítica = 3,9 minutos. Condiciones de gradiente: 10% de solvente B/90% de solvente A a 90% de solvente B/10% de solvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,25; encontrado 542,6. ^{1}H-NMR (d_4-MeOH) 8,53 (1H, t), 7,86 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,46 (1H, t) 7,32 (1H, d), 7,20 (2H, t), 7,12 (2H, m), 5,29 (1H, s), 4,42 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,94 (3H, t), 0,86 (3H, m).

EJEMPLO 24

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 24-1 a 24-3, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R^3	R^5
24-1	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH
24-2	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$
24-3	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$

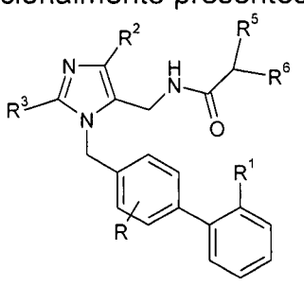
(24-1) ácido 2,3-difluoro-4-{5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_3O_4S$, 456,17; encontrado 456,2.

(24-2) ácido 4-{2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_3O_4S$, 456,17; encontrado 456,2.

(24-3) ácido 2,3-difluoro-4-{5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{22}H_{29}F_2N_3O_4S$, 470,18; encontrado 470,4.

EJEMPLO 25

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 25-1 a 25-70 que tienen la siguiente fórmula donde uno o dos grupos R están opcionalmente presentes.



Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-1	-	-COOH	H	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-2	-	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-3	-	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-4	-	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-5	-	-COOH	$-CH_2CH_3$	$O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-6	-	$-SO_2-NH-C(O)CH_3$	H	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-7	-	$-SO_2-NH-C(O)CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-8	-	$-SO_2-NHC(O)-CH_2CH_3$	H	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-9	2'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-10	2'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-11	2'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-12	2'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-13	2'-Cl	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-14	3'-Cl	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-15	-	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2-SC(O)CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-16	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)-CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-17	2'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-18	2'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-19	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-SC(O)-CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-20	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-21	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-22	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)-CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-23	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2S-C(O)CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-24	-	-COOH	ciclo-propilo	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-25	-	-COOH	ciclo-propilo	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-26	-	-COOH	ciclo-propilo	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-27	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2$-ciclo-propilo
25-28	3'-F	-COOH	ciclo-propilo	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-29	3'-F	$-NHSO_2CF_3$	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-30	-	$-SO_2NH-C(O)CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-31	3-F	$-SO_2NH-C(O)CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-32	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-(CH_2)_2CH_3$
25-33	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-34	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2C(CH_3)_3$
25-35	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SC(O)-fenilo	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-36	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)-CH_2-$morfolina	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-37	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)-(CH_2)_2-$morfolina	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-38	-	-COOH	$-CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-39	-	-COOH	$-CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-40	-	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2CH_3$
25-41	-	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$
25-42	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)-CH_2CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-43	3'-F	-COOH	$-CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-44	3'-F	-COOH	$-CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-45	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2$-ciclo-propilo
25-46	-	-COOH	ciclo-propilo	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-47	3'-F	-COOH	$-O-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-48	3'-F	-COOH	$-O-CH_3$	$-(CH_2)_3CH$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-49	3'-F	-COOH	$-O-CH_3$	$-(CH_2)_3CH$	-SH	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$
25-50	2'-F	-COOH	-Cl	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-51	3'-F	-COOH	ciclo-propilo	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-52	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2-N(OH)-CHO$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-53	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2-N(OH)-CHO$	bencilo
25-54	3'-F	-COOH	-Cl	$-(CH_2)_3CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-55	3'-F	-COOH	-Cl	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-56	3'-F	-COOH	$-CH_2OH$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-57	3'-F	-COOH	$-CH_2OH$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-58	-	tetrazol-5-ilo	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-59	3'-F	-COOH	$-C(CH_3)_2-OH$	$-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-60	3'-F	-COOH	$-C(CH_3)_2-OH$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-61	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-(CH_2)_2$-fenilo

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-62	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH(CH_3)-CH_2CH_3$
25-63	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	fenilo
25-64	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	2-clorofenilo
25-65	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-$ciclohexilo
25-66	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	ciclopropilo
25-67	3'-F	-COOH	Cl	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-68	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-C(O)-NH(OH)	bencilo
25-69	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-C(O)-NH(OH)	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-70	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-$ciclobutilo

(25-1) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{28}H_{35}N_3O_4S$, 510,24; encontrado 510,5.

(25-2) ácido 4'-{2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_4S$, 496,22; encontrado 496,3.

(25-3) ácido 4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{30}H_{39}N_3O_4S$, 538,27; encontrado 538,5.

(25-4) ácido 4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{37}N_3O_4S$, 524,25; encontrado 524,6.

(25-5) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z:

[M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{35}N_3O_4S$, 510,24; encontrado 510,5.

(25-6) [3-(2'-acetilsulfamoil-bifenil-4-ilmetil)-2-propoxi-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido *(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{38}N_4O_5S_2$, 587,23; encontrado 587,5.

(25-7) [3-(2'-acetilsulfamoil-bifenil-4-ilmetil)-5-etil-2-propoxi-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido *(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{42}N_4O_5S_2$, 615,26; encontrado 615,4.

(25-8) *(S)*-N-((1-((2'-(N-(etilcarbamoil)sulfamoil)bifenil-4-il)metil)-2-propoxi-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(mercaptometil)-4-metilpentanamida. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{41}N_5O_5S_2$, 616,26; encontrado 616,4.

(25-9) ácido 4'-{4-etil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; encontrado 542,6.

(25-10) ácido 4'-{4-etil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; encontrado 556,2.

(25-11) ácido 4'-{4-etil-5-[(*(R)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; encontrado 542,6.

(25-12) ácido 4'-{4-etil-5-[(*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; encontrado 556,2.

(25-13) ácido 2'-cloro-4'-{4-etil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_4S$, 558,21; encontrado 558,2.

(25-14) ácido 3'-cloro-4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}ClN_3O_4S$, 558,21; encontrado 558,4.

(25-15) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{39}N_3O_5S$, 566,26; encontrado 566,6.

(25-16) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{36}FN_3O_5S$, 570,24; encontrado 570,4.

(25-17) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; encontrado 542,6.

(25-18) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 528,4.

(25-19) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{38}FN_3O_5S$, 584,25; encontrado 584,0.

(25-20) ácido 4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 528,4.

(25-21) ácido 4'-{4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{32}FN_3O_4S$, 514,21; encontrado 514,6.

(25-22) ácido 4'-{5-[(2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-

etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{36}FN_3O_5S$, 570,24; encontrado 570,4.

(25-23) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{38}FN_3O_5S$, 584,25; encontrado 584,5.

(25-24) ácido 4'-{4-ciclopropil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{37}N_3O_4S$, 536,25; encontrado 536,4.

(25-25) ácido 4'-{4-ciclopropil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{39}N_3O_4S$, 550,27; encontrado 550,4.

(25-26) ácido 4'-{4-ciclopropil-2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoil-amino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{37}N_3O_4S$, 536,25; encontrado 536,4.

(25-27) ácido 4'-{5-[((*S*)-3-ciclopropil-2-mercapto-propionilamino)metil]-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{32}FN_3O_4S$, 526,21; encontrado 526,4.

(25-28) ácido 4'-{4-ciclopropil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{36}FN_3O_4S$, 554,24; encontrado 554,2.

(25-29) ácido *(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoico [2-etoxi-5-etil-3-(3-fluoro-2'-trifluorometansulfonilamino-bifenil-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]amida. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}F_4N_4O_4S_2$, 631,20; encontrado 631,4.

(25-30) [3-(2'-acetilsulfamoil-bifenil-4-ilmetil)-2-etoxi-5-etil-3H-imidazol-4-

ilmetil]amida del ácido *(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{38}N_4O_5S_2$, 587,23; encontrado 587,2.

(25-31) [3-(2'-acetilsulfamoil-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-5-etil-2-metoxi-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido *(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{37}FN_4O_5S_2$, 605,22; encontrado 605,4.

(25-32) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercaptopentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{32}FN_3O_4S$, 514,21; encontrado 514,4.

(25-33) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 529,0.

(25-34) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; encontrado 542,4.

(25-35) ácido 4'-{5-[(*(S)*-2-benzoilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{35}H_{38}FN_3O_5S$, 632,25; encontrado 632,4.

(25-36) ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-{[*(S)*-4-metil-2-(2-morfolin-4-il-acetilsulfanil)-pentanoilamino]-metil}-imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{34}H_{43}FN_4O_6S$, 655,29; encontrado 655,6.

(25-37) ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-{[*(S)*-4-metil-2-(3-morfolin-4-il-propionilsulfanil)-pentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{35}H_{45}FN_4O_6S$, 669,30; encontrado 669,5.

(25-38) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-

metil-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_4S$, 496,22; encontrado 496,6.

(25-39) ácido 4'-{2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{35}N_3O_4S$, 510,24; encontrado 510,6.

(25-40) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercaptobutirilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{30}FN_3O_4S$, 500,19; encontrado 500,4.

(25-41) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((2S,3S)-2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 528,4.

(25-42) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-4-metil-2-propionilsulfanilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{38}FN_3O_5S$, 584,25; encontrado 584,2.

(25-43) ácido 4'-{2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{32}FN_3O_4S$, 514,21; encontrado 514,6.

(25-44) ácido 4'-{2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 528,2.

(25-45) ácido 4'-{5-[((*S*)-3-ciclopentil-2-mercaptopropionilamino)metil]-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{36}FN_3O_4S$, 554,24; encontrado 554,4.

(25-46) ácido 4'-{4-ciclopropil-2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercapto-4-

metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{35}N_3O_4S$, 522,24; encontrado 522,4.

(25-47) ácido 4'-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; encontrado 542,2.

(25-48) ácido 4'-{2-butil-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; encontrado 556,2.

(25-49) ácido 4'-{2-butil-5-[((2S,3S)-2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]-4-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; encontrado 542,2.

(25-50) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{35}ClFN_3O_3S$, 560,21; encontrado 560,2.

(25-51) ácido 4'-{4-ciclopropil-2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{34}FN_3O_4S$, 540,23; encontrado 540,4.

(25-52) ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-({2-[(formilhidroxiamino)metil]-4-metilpentanoil-amino}metil)imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{37}FN_4O_6$, 569,27; encontrado 569,6.

(25-53) ácido 4'-(5-{[2-bencil-3-(formilhidroxiamino)propionilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{33}H_{35}FN_4O_6$, 603,25; encontrado 603,4.

(25-54) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS

m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{33}ClFN_3O_3S$, 546,19; encontrado 546,6.

(25-55) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{35}ClFN_3O_3S$, 560,21; encontrado 560,2.

(25-56) ácido 4'-{2-etoxi-4-hidroximetil-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{32}FN_3O_5S$, 530,20; encontrado 530,4.

(25-57) ácido 4'-{2-etoxi-4-hidroximetil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoil-amino)-metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_5S$, 544,22; encontrado 544,4.

(25-58) {2-etoxi-5-etil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(S)*-2-mercapto-4-metil-pentanoico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{35}N_7O_2S$, 534,26; encontrado 534,4.

(25-59) ácido 3'-fluoro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-[(*(S)*-2-mercapto-4-metil-pentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; encontrado 556,4.

(25-60) ácido 3'-fluoro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{40}FN_3O_4S$, 570,27; encontrado 570,4.

(25-61) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-mercapto-4-fenilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{32}H_{34}FN_3O_4S$, 576,23; encontrado 576,4.

(25-62) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(*(2S,3R)*-2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; encontrado 528,4.

(25-63) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-mercapto-2-fenilacetilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{30}FN_3O_4S$, 548,19; encontrado 548,4.

(25-64) ácido 4'-(5-{[2-(2-cloro-fenil)-2-mercaptoacetilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{30}H_{29}ClFN_3O_4S$, 582,16; encontrado 582,2.

(25-65) ácido 4'-{5-[((*S*)-3-ciclohexil-2-mercaptopropionilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{31}H_{38}FN_3O_4S$, 568,26; encontrado 568,4.

(25-66) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-ciclopentil-2-mercaptoacetilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{34}FN_3O_4S$, 540,23; encontrado 540,4.

(25-67) ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{31}ClFN_3O_5S$, 576,17; encontrado 576,4.

(25-68) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{32}H_{33}FN_4O_6$, 589,24; encontrado 589,4.

(25-69) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{35}FN_4O_6$, 555,25; encontrado 555,2.

(25-70) ácido 4'-{5-[((*S*)-3-ciclobutil-2-mercaptopropionilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{34}FN_3O_4S$, 540,23; encontrado 540,5.

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y

sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se pueden preparar los compuestos 25-71- a 25-95.

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-71	3'-F	-COOH	Cl	$-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-72	3'-F	-COOH	Cl	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-73	2',5'-diF	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-74	2',5'-diF	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-75	3'-F	-COOH	$-CH_2F$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-76	3'-F	-COOH	$-CH_2F$	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-77	-	-COOH	$-CF_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-78	-	-COOH	Br	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-79	-	tetrazol-5-ilo	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-80	3'-F	tetrazol-5-ilo	Cl	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-81	3'-F	tetrazol-5-ilo	ciclo-propilo	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
25-82	3'-F	-COOH	Cl	$-OCH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-83	3'-F	-COOH	Cl	$-O-(CH_2)_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-84	3'-F	-COOH	Cl	$-OCH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-85	3'-F	-COOH	Cl	$-O-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-86	3'-F	$-C(O)OCH_3$	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	$-SC(O)CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-87	3'-F	$-C(O)OCH_3$	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-88	3'-F	$-C(O)-NHSO_2CF_3$	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
25-89	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	bencilo
25-90	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-CH_2-CF_3$
25-91	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	$-(CH_2)_2-CF_3$
25-92	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	2-fluorofenilo
25-93	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	4-clorobencilo
25-94	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	2-fluorobencilo
25-95	3'-F	-COOH	$-CH_2CH_3$	$-O-CH_2CH_3$	-SH	3-fluorobencilo

(25-71) ácido 4'-{4-cloro-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]-2-propil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-72) ácido 4'-{4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-73) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2',5'-difluorobifenil-2-carboxílico.

(25-74) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-2',5'-difluorobifenil-2-carboxílico.

(25-75) ácido 4'-{2-etoxi-4-fluorometil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-76) ácido 4'-{2-etoxi-4-fluorometil-5-[(*(S)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-77) ácido 4'-{2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-trifluoro-metilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico.

(25-78) ácido 4'-{4-bromo-2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico.

(25-79) éster S-[*(S)*-1-({2-etoxi-5-etil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-3-metilbutílico] del ácido tioacético.

(25-80) {5-cloro-2-etoxi-3-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoico.

(25-81) {5-ciclopropil-2-etoxi-3-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido *(S)*-2-mercapto-4-metilpentanoico.

(25-82) ácido 4'-{4-cloro-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-metoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-83) ácido 4'-{4-cloro-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-84) ácido 4'-{4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-85) ácido 4'-{4-cloro-5-[((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-86) éster metílico del ácido 4'-{5-[((*S*)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-87) éster metílico del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-88) [2-etoxi-5-etil-3-(3-fluoro-2'-trifluorometansulfonilaminocarbonilbifenil-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-amida del ácido *(S)*-2-mercapto-4-metil-pentanoico.

(25-89) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*R*)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-90) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(4,4,4-trifluoro-2-mercaptobutirilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-91) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(5,5,5-trifluoro-2-mercaptopentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

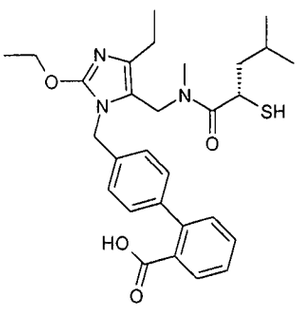
(25-92) ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-{[2-(2-fluorofenil)-2-mercaptoacetilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-93) ácido 4'-(5-{[3-(4-clorofenil)-2-mercaptopropionilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-94) ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-{[3-(2-fluorofenil)-2-mercaptopropionilamino]-metil}-imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-95) ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-{[3-(3-fluorofenil)-2-mercaptopropionilamino]-metil}imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

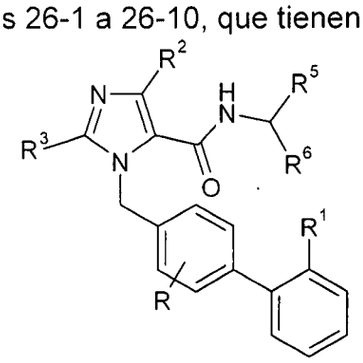
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se puede preparar el compuesto 25-96:



(25-96) ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-{[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoil)metilamino]-metil}-imidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico.

EJEMPLO 26

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 26-1 a 26-10, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6

Ej.	R	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
26-1	3-fluoro	$-SO_2-NHC(O)-CH_3$	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	bencilo
26-2	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	3,5-difluoro-bencilo
26-3	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	2-fluorobencilo
26-4	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	3-fluorobencilo
26-5	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	2-cloro-bencilo
26-6	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	3-cloro-bencilo
26-7	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	4-fluorobencilo
26-8	3'-fluoro	-COOH	H	$-O-CH_2CH_3$	$-CH_2SH$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
26-9	3'-fluoro	-COOH	$-C(CH_3)_2-OH$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	bencilo
26-10	3'-fluoro	-COOH	$-C(CH_3)_2-OH$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2SH$	2-metil-bencilo

(26-1) ((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetil)-amida del ácido 3-(2'-acetilsulfamoil-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-etoxi-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{30}H_{31}FN_4O_5S_2$, 611,17; encontrado 611,4.

(26-2) ácido 4'-{5-[(*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-mercapto-etilcarbamoil]-2-etoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{26}F_3N_3O_4S$, 570,16; encontrado 570,6.

(26-3) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(*R*)-1-(2-fluorobencil)-2-mercapto-etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para

$C_{29}H_{27}F_2N_3O_4S$, 552,17; encontrado 552,8.

(26-4) ácido 4'-{2-etoxi-5-[*(R)*-1-(3-fluorobencil)-2-mercapto-etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{27}F_2N_3O_4S$, 552,17; encontrado 552,8.

(26-5) ácido 4'-{5-[*(R)*-1-(2-clorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-2-etoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{27}ClFN_3O_4S$, 568,14; encontrado 568,3.

(26-6) ácido 4'-{5-[*(R)*-1-(3-clorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-2-etoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{27}ClFN_3O_4S$, 568,14; encontrado 568,2.

(26-7) ácido 4'-{2-etoxi-5-[*(R)*-2-(4-fluorofenil)-1-mercaptometiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{29}H_{27}F_2N_3O_4S$, 552,17; encontrado 552,8.

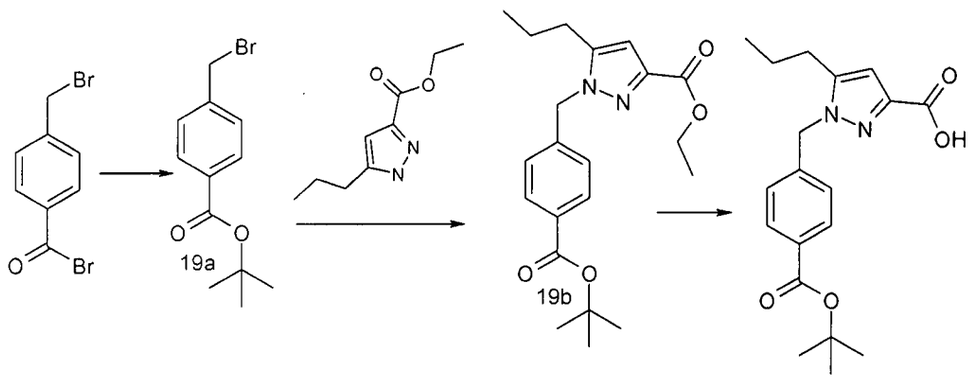
(26-8) ácido 4'-[2-etoxi-5-(*(R)*-1-mercaptometil-2-*o*-toliletilcarbamoil)-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{30}H_{30}FN_3O_4S$, 548,19; encontrado 548,6.

(26-9) ácido 4'-[5-(*(R)*-1-bencil-2-mercapto-etilcarbamoil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{33}H_{36}FN_3O_4S$, 590,24; encontrado 590,4.

(26-10) ácido 3'-fluoro-4'-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-(*(R)*-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-2-propilimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; encontrado 556,4.

PREPARACIÓN 19

ácido 1-(4-*t*-butoxicarbonilbencil)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico



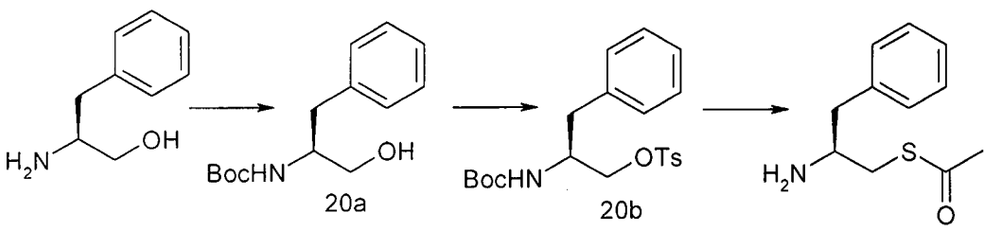
Éster t-butílico del ácido 4-bromometilbenzoico (19a): Se agregó bromuro de 4-bromometilbenzoilo (13,9 g, 50 mmol, 1,0 eq) a 50 ml de DCM, seguido por *t*-butanol (9,6 ml, 100 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. Luego de 20 horas, la reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió a 350 ml EtOAc, se lavó con 400 ml de bicarbonato saturado y 200 ml de NaCl acuoso saturado. La parte orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar intermediario (19a) como un semisólido (7,3 g).

Éster etílico del ácido 1-(4-*t*-butoxicarbonil-bencil)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (19b): Al intermediario recuperado (19a) (1,4 g, 5 mmol, 1,0 eq) disuelto en 15 ml de DMF, se agregó éster etílico del ácido 5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (910 mg, 5,0 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (0,8 g, 5,5 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla luego se agregó a 50 ml de una solución acuosa al 10% de LiCl y se extrajo con 50 ml de EtOAc. La parte orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida para dar intermediario (19b) y se regioisómero en una relación a 1:1. Los regioisómeros recuperados se disolvieron en 25 ml de MeOH. A esto se agregó 10mL de NaOH 1M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido

acético y se concentró bajo presión reducida. El aceite recuperado se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el regioisómero deseado del compuesto del título como una sal TFA blanca sólida luego de la liofilización (230 mg). ^{1}H NMR (DMSO) 0,89 (t, 3H), 1,52 (s, 9H), 5,71 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 13,28 (br s, 1H).

PREPARACIÓN 20

éster S-((*S*)-2-amino-3-fenilpropílico) del ácido tioacético



éster t-butílico del ácido ((*S*)-1-bencil-2-hidroxietil)carbámico (20a): Se disolvió *(S)*-2-amino-3-fenil-propan-1-ol (5 g, 33 mmol, 1,0 eq) en 100 ml de MeOH. A esto se agregó dicarbonato de di-*t*-butilo (7,6 g, 35 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc, y se lavó con H_3PO_4 1M y NaCl acuoso saturado. Luego de secar sobre $MgSO_4$, la parte orgánica se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar intermediario (20a) crudo (8,5 g).

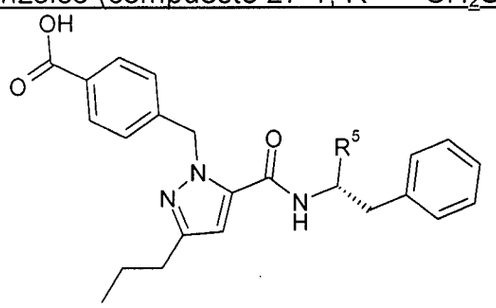
éster *(S)*-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropílico del ácido toluen-4-sulfónico (20b): El intermediario (20a) recuperado (8,5 g, 33 mmol, 1,0 eq) se disolvió en 70 ml de piridina que contenía hidróxido de potasio (2,1 g, 37 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de tosilo (7,1 g, 37 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a 0 °C por 2 horas luego se refrigeró durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo recuperado se disolvió en 300 ml de EtOAc,

se lavó con 2x200 ml de H_3PO_4 1M, bicarbonato saturado, y NaCl acuoso saturado. La parte orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida para dar intermediario (20b) (10,3 g) como un aceite marrón pálido.

Se agregó Intermediario (20b) (10,3 g, 25 mmol, 1,0 eq) a una solución de ácido tioacético (2,2 ml, 30 mmol, 1,2 eq) y KOH (1,7 g, 30 mmol, 1,2 eq) en 80 ml de DMF enfriado a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 2 horas, se calentó lentamente a temperatura ambiente, luego se agitó por 48 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El material se lavó 2x con bicarbonato saturado y NaCl acuoso saturado, luego se secó sobre $MgSO_4$. La parte orgánica se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite (7,1 g). Este aceite luego se disolvió en 30 ml de 1:1 TFA:DCM y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO 27

ácido 4-[5-((*S*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-3-propilpirazol-1-ilmetil] benzoico (compuesto 27-1; $R^5 = -CH_2SH$)



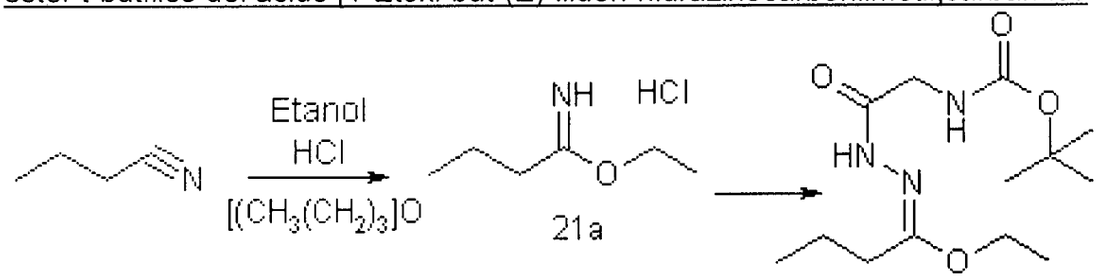
Se disolvió ácido 1-(4-*t*-butoxicarbonilbencil)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (460 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en 1,0 ml de DMF. A esto se agregó HATU y la mezcla se agitó por 10 minutos. Se agregó éster S-((*S*)-2-amino-3-fenilpropílico) del ácido tioacético (320 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq), seguido por

DIPEA (520 µL, 0,3 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se redisolvió en 3 ml de HCl 4N en dioxano y se agitó por 4 horas. La mezcla se concentró nuevamente bajo presión reducida, y se disolvió en 2,0 ml de MeOH. La mezcla se purgó con nitrógeno, se agregó 1,0 ml de NaOH 3M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se acidificó con 0,5 ml de ácido acético y se concentró bajo presión reducida. El aceite recuperado se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar compuesto 27-1 como un sólido blanco (1,3 mg). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$, 438,2; encontrado 438.

El Compuesto (27-2) se preparó de una forma similar: ácido 4-[5-(*(S)*-1-hidroxicarbamoil-2-feniletilcarbamoil)-3-propilpirazol-1-ilmetil]benzoico (R^5 = -C(O)N(OH)H). MS *m/z*: [M + H$^+$] calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_5$, 451,19; encontrado 451.

PREPARACIÓN 21

éster t-butílico del ácido [1-Etoxi-but-(E)-iliden-hidrazinocarbonilmetil]carbámico



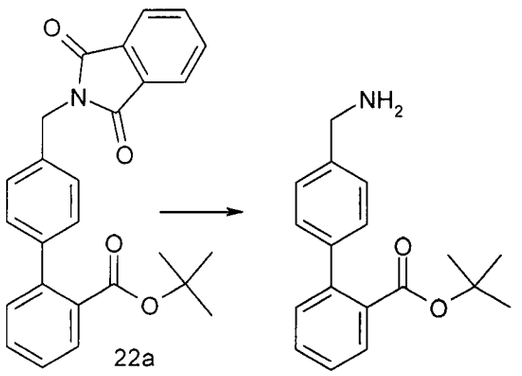
butirimidato de etilo•HCl (21a): Se mezcló 1-cianopropano (20 g, 290 mmol) con éter butílico (250 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó etanol (18,6 ml, 320 mmol) y se burbujeó HCl gaseoso a través de la mezcla por 45 minutos. La mezcla luego se selló y se conservó a 5 °C durante la noche. Se extrajo una alícuota de 100 ml de la mezcla y se concentró para dar un aceite el cual se disolvió en MeCN y se concentró hasta que se inició la cristalización. Se agregó

EtOAc y la mezcla se mantuvo a -20 °C durante la noche. La mezcla solidificada resultante se diluyó con EtOAc, se filtró, y se lavó con éter dietílico bajo nitrógeno para dar 7,8 g de compuesto (21a) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (DMSO): 11,5 ppm (bs, 2H), 4,45 ppm (q, 2H), 2,6 ppm (t, 2H), 1,65 ppm (m, 2H), 1,3 ppm (t, 3H), 0,9 ppm (t, 3H).

Se disolvió compuesto (21a) (3,0 g, 19,9 mmol) en etanol (10 ml) y se enfrió a -78° C. Se agregó éster t-butílico del ácido hidrazinocarbonilmetilcarbámico en etanol (10 ml) por goteo durante 20 minutos. La mezcla luego se tapó y se conservó a 4 °C por 4 días. El precipitado se retiró por filtrado y el solvente se concentró para obtener el compuesto del título (4,0 g).

PREPARACIÓN 22

éster t-butílico del ácido 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico



22a

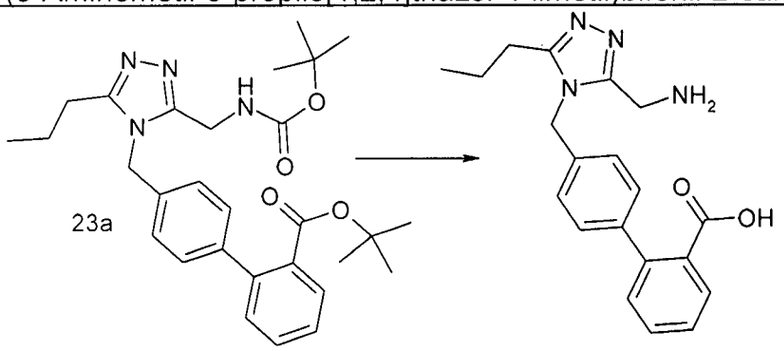
éster t-butílico del ácido 4'-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (22a): Se combinó éster t-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (4,0 g, 11,5 mmol) y ftalamida de potasio y se disolvió en DMF (30 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C por dos días. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se detuvo con agua (30 ml). La mezcla luego se extrajo con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa de cloruro de

litio al 10%. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener intermediario (22a) (4,8 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{26}H_{23}NO_4$, 414,5; encontrado 414,3.

Se disolvió Intermediario (22a) (4,8 g, 11,5 mmol) y hidrazina (5,0 ml, 100 mmol) en etanol (50 ml) y se calentó a 80 °C por 5 horas. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtrado y el solvente se concentró para obtener el compuesto del título (3,4 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{18}H_{21}NO_2$, 284,4; encontrado 284,3.

PREPARACIÓN 23

ácido 4'-(3-Aminometil-5-propilo[1,2,4]triazol-4-ilmetil)bifenil-2-carboxílico



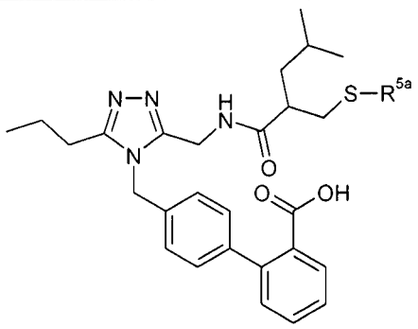
éster t-butílico del ácido 4'-[3-(*t*-Butoxicarbonilaminometil)-5-propil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (23a): Se combinó éster t-butílico del ácido 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico (1,5 g, 5,2 mmol) y éster t-butílico del ácido [1-etoxi-but-(E)-iliden-hidrazinocarbonilmetil]carbámico (1,0 g, 3,5 mmol) y se disolvió en etanol (50 ml). La mezcla se calentó a 50 °C por 2 horas y luego 70 °C durante la noche. La mezcla luego se enfrió y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-20% MeOH:DCM) para obtener intermediario (23a) (400 g). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{38}N_4O_4$, 507,6; encontrado 507,3.

Se disolvió Intermediario (23a) (400 mg, 790 µmol) en una mezcla de

TFA (1 ml) y DCM (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y luego se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (10-50% MeCN en agua p/ 0,05% TFA) para obtener el compuesto del título (120 mg). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_2$, 351,4; encontrado 351,2.

EJEMPLO 28

ácido 4'-{3-[(2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1,2,4]triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (28a; R^{5a} = -C(O)CH_3) y ácido 4'-{3-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (28b; R^{5a}=H)



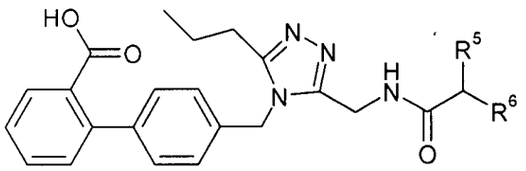
Se combinó ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (66,0 mg, 0,314 mmol) y HATU (119 mg, 314 µmol) y se disolvió en DMF (2 ml) y se agitó por 15 minutos. Luego se agregó DIPEA (50 µL, 290 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó ácido 4'-(3-aminometil-5-propil-1,2,4-triazol-4-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (100 mg, 290 µmol) en DMF (1 ml) a la mezcla, seguido por la adición de un segundo equivalente de DIPEA (50 µL, 290 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (5 ml) para detener la reacción, y la mezcla luego se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de cloruro de litio al 10%. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener

intermediario (28a) (50 mg) el cual se llevó directamente a la siguiente reacción. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{29}H_{36}N_4O_4S$, 537,7; encontrado 537,3.

Se disolvió Intermediario (28a) (50 mg, 930 µmol) en MeOH (2 ml) y bicarbonato de sodio 1 N (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 30 minutos. La reacción se detuvo con ácido acético y la mezcla resultante se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (30-70% MeCN en agua p/ 0,05% TFA) para obtener el compuesto del título (9 mg). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S$, 494,7; encontrado 494,4.

EJEMPLO 29

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 29-1 a 29-4, que tienen la siguiente fórmula:



(29-1) ácido 4'-{3-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (R^5 = -C(O)N(OH)H; R^6 = -$CH_2CH(CH_3)_2$). MS *m/z*: [M + H$^+$] calculado para $C_{27}H_{33}N_5O_5$, 508,25; encontrado 508,4.

(29-2) ácido 4'-{3-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (R^5 = -C(O)N(OH)H; R^6 = bencilo). MS *m/z*: [M + H$^+$] calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_5$, 542,23; encontrado 542,2.

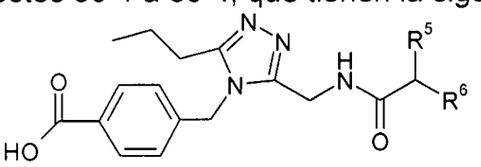
(29-3) ácido 4'-{3-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-

propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (R^5 = -CH_2SH; R^6 = bencilo). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_3S$, 529,22; encontrado 529.

(29-4) ácido 4'-{3-[((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1,2,4]triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (R^5 = -CH_2SH; R^6 = -$CH_2CH(CH_3)_2$). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S$, 495,24; encontrado 495,2.

EJEMPLO 30

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 30-1 a 30-4, que tienen la siguiente fórmula:



(30-1) ácido 4-{3-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}benzoico (R^5 = -CH_2SH; R^6 = -$CH_2CH(CH_3)_2$). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{21}H_{30}N_4O_3S$, 419,20; encontrado 419,2.

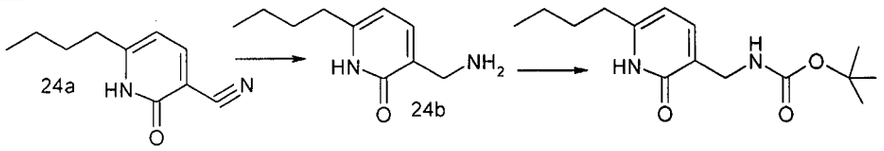
(30-2) ácido 4-{3-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}benzoico (R^5 = -CH_2SH; R^6 = bencilo). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$, 453,19; encontrado 453,2.

(30-3) ácido 4-{3-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}benzoico (R^5 = -C(O)N(OH)H; R^6 = -$CH_2CH(CH_3)_2$). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{21}H_{29}N_5O_5$, 432,22; encontrado 432,2.

(30-4) ácido 4-{3-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-propil[1,2,4] triazol-4-ilmetil}benzoico (R^5 = -C(O)N(OH)H; R^6 = bencilo). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_5$, 466,20; encontrado 466,2.

PREPARACIÓN 24

éster t-butílico del ácido (6-Butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilmetil)carbámico



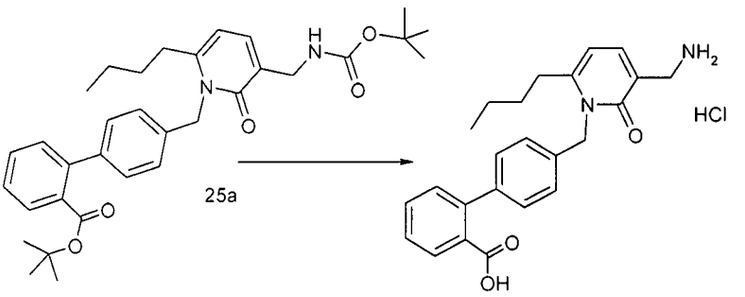
6-Butil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (24a): Una solución de diisopropilamina (20,5 ml, 2 eq) en THF (200 ml) se enfrió a -5 °C. Se agregó *n*-butillitio (53,5 ml, 2,9 M en hexanos, 2 eq) durante 10 minutos. La solución se dejó elevarse a 0 °C, se agitó por 0,5 horas, luego se enfrió nuevamente a -30 °C. Se agregó 3-ciano-6-metil-2(1H)piridinona (10 g, 75 mmol) por porciones, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La solución luego se enfrió a -50 °C, y se agregó 1-bromopropano (6,8 ml, 1 eq). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 1 hora, y luego se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio. El THF se evaporó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los orgánicos se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó para dar intermediario (24a) como un sólido anaranjado (10,8 g, 61 mmol), el cual se usó sin purificación adicional. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{10}H_{12}N_2O$, 177,2; encontrado 177,0. ^{1}H-NMR (DMSO) 7,87 (1H, d), 6,05 (1H, d), 2,38 (2H, t), 1,41 (2H, m), 1,15 (2H, m), 0,93 (1H, d), 0,73 (3H, t).

Se disolvió 3-aminometil-6-butil-1H-piridin-2-ona (24b): intermediario (24a) (180 mg, 1 mmol) en MeOH (10 ml). Se agregó amoníaco acuoso (1 ml), seguido por Níquel de Raney húmedo (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno por 3 horas. La mezcla luego se filtró y el material filtrado se evaporó para dar intermediario (24b) (157 mg, 870 µmol, el cual se usó sin purificación adicional. MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{10}H_{17}N_2O$, 181,3; encontrado 181,3.

Se disolvió Intermediario (24b) (157 mg, 0,87 mmol) en DCM (10 ml). Se agregó trietilamina (121 µL, 1 eq), seguido por dicarbonato de di-*tert*-butilo (189 mg, 1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente luego se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1:1 EtOAc:hexano) para dar el compuesto del título (200 mg, 710 µmol). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{15}H_{25}N_2O_3$, 281,4; encontrado 281,3.

PREPARACIÓN 25

ácido 4'-(3-aminometil-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico•HCl



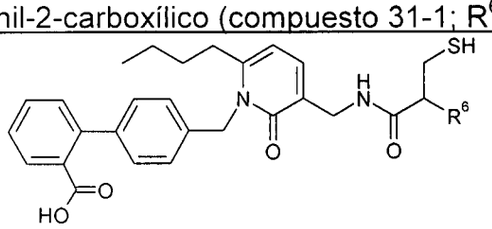
Éster t-butílico del ácido 4'-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (25a): Se disolvió éster t-butílico del ácido (6-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilmetil)carbámico (200 mg, 0,71 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se agregó *n*-butillitio (285 µL, solución 2,5M en hexanos, 1 eq), y la mezcla se agitó a -5 °C por 5 minutos. Se agregó éster t-butílico del ácido 4'-Bromometilbifenil-2-carboxílico (247 mg, 1 eq), y la solución se calentó a reflujo y se agitó por 72 horas. La solución se dejó enfriar, el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3:1 hexanos:EtOAc) para dar intermediario (25a) como un sólido blanco (180 mg, 330 µmol). MS m/z: [M+H$^+$] calculado para $C_{33}H_{43}N_2O_5$, 547,7; encontrado 547,3.

Intermediario (25a) (180 mg, 0,33 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, y luego

se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MeCN y agua, y se agregó HCl (1M, 0,5mL). La solución se liofilizó para dar el compuesto del título (133 mg, 310 µmol) como un sólido blanco, el cual se usó sin purificación adicional. MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{24}H_{27}N_2O_3$, 391,5; encontrado 391,3.

EJEMPLO 31

ácido 4'-{6-Butil-3-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (compuesto 31-1; $R^6 = -CH_2CH(CH_3)_2$)



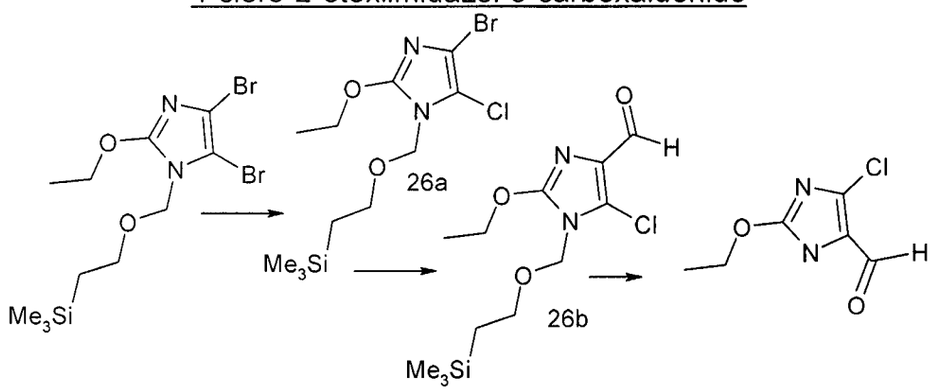
Se disolvió ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metil-pentanoico (24 mg, 1,1 eq) y HATU (44 mg, 1,1 eq) en DMF (2 ml). Se agregó DIPEA (740 µL, 4 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó ácido 4'-(3-Aminometil-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico HCl (45 mg, 0,1 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se detuvo con agua (8 ml) y se concentró HCl (3 gotas), y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y NaOH 1M (3 ml). La solución se agitó bajo nitrógeno por 20 minutos, y la reacción luego se detuvo con ácido acético (2 ml). El MeOH se evaporó, y el componente acuoso se extrajo con EtOAc (10 ml). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título (7,5 mg, 140 µmol). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{31}H_{39}N_2O_4S$, 535,7; encontrado 535,2.

El Compuesto (31-2) se preparó de una forma similar: ácido 4'-{3-[(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)metil]-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil}bifenil-

2-carboxílico (R^6 = bencilo). MS *m/z*: [M + H^+] calculado para $C_{34}H_{36}N_2O_4S$, 569,24; encontrado 570,2.

PREPARACIÓN 26

4-cloro-2-etoxiimidazol-5-carboxaldehido



4-Bromo-5-cloro-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol (26a): Se agregó n-butillitio (2,5M en hexanos, 3,3 ml) a una solución de 4,5-dibromo-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol (3,0 g, 7,5 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,2 ml, 8,3 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. Luego de 3 minutos, se agregó una solución de hexacloroetano (2,3 g, 9,7 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C por 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (3 ml) y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexano) dio intermediario (26a) (2,3 g).

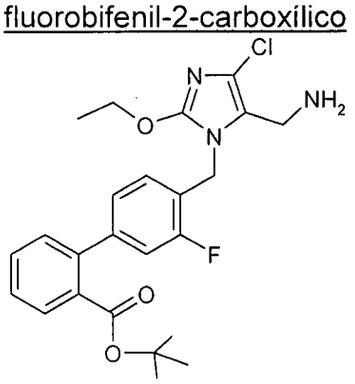
5-Cloro-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-4-carbaldehido (26b): Se agregó n-butillitio (2,5M en hexanos,1,2 ml) a una solución de intermediario (26a) (1,0 g, 2,8 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,5 ml, 3,1 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C. Se agregó DMF (0,3 ml, 3,4 mmol) luego de

3 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C por 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó NH_4OH saturado (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con DCM (2x30 ml) y PO_3H_4 0,5M (10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexano) dio intermediario (26b) (600 mg).

Una solución de intermediario (26b) (500 mg, 2,0 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El concentrado se extrajo con DCM (2x8 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (298 mg).

PREPARACIÓN 27

éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



éster tert-butílico del ácido 4'-(4-cloro-2-etoxi-5-formil-imidazol-1-ilmetil)-3'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (27a): Se agitó una solución de 4-cloro-2-etoxiimidazol-5-carboxaldehido (295,0 mg, 1,7 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (617 mg, 1,7 mmol) y carbonato de

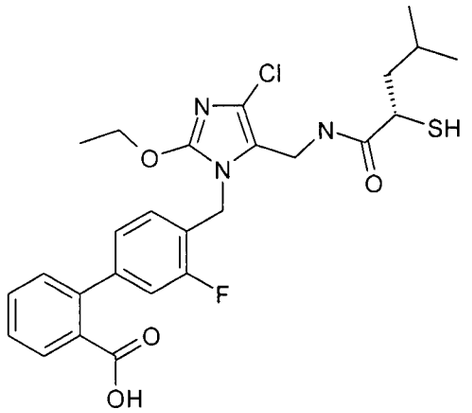
potasio (467 mg, 3,4 mmol) en DMF (6 ml) durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc) dio intermediario (27a) (598 mg).

éster t-butílico del ácido 4'-[4-cloro-2-etoxi-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (27b): Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (185 mg) a una solución de intermediario (27) (610,0 mg, 1,3 mmol) en piridina (8 ml) y agua (3 ml). Luego de 1 hora, se agregó agua (20 ml) y el precipitado resultante se filtró. El sólido se secó al vacío para dar intermediario (27b) crudo (468 mg).

Se agregó cloruro de titanio (III) (448 mg, 2,90 mmol) a una solución de intermediario (27b) (459,0 mg, 1,0 mmol), $NaBH_3CN$ (274 mg, 4,4 mmol) y acetato de amonio (164 mg, 2,1 mmol) en MeOH (8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se agregó a una solución de amoníaco acuoso saturado (15 ml) y MeOH (15 ml). La solución se filtró, y se concentró al vacío. El concentrado se extrajo con DCM (2x80 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Cromatografía sobre gel de sílice [DCM:MeOH (5% trietilamina)] dio el compuesto del título (85 mg).

EJEMPLO 32

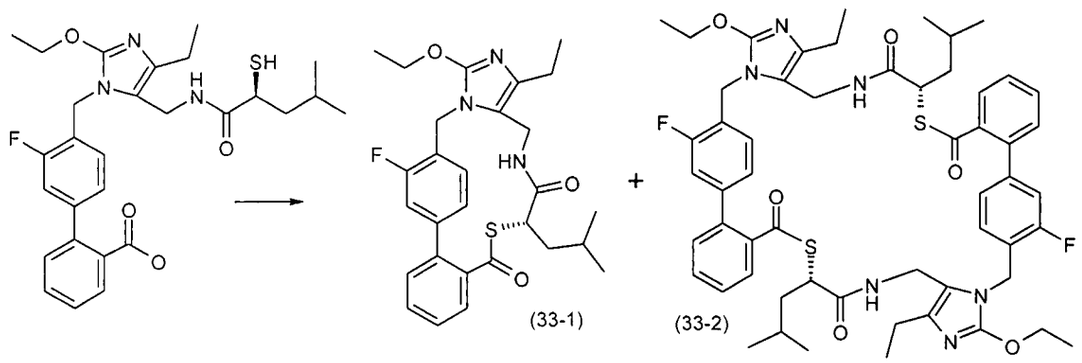
ácido 4'-{4-cloro-2-etoxi-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico• $C_2HF_3O_2$



Se agregó EDC (30 µL, 0,2 mmol) a una solución de éster t-butílico del ácido 4'-(5-aminometil-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (80,0 mg, 0,2 mmol), ácido *(S)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (33,1 mg, 0,2 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (23,7 mg, 0,2 mmol), y 4-metilmorfolina (19,1 µL, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x10mL) y HCl acuoso 0,5M (10mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar un aceite. Una solución del aceite en DCM (2 ml) y TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 2 horas, la mezcla se concentró al vacío para dar un aceite. Una solución del aceite en MeOH (2 ml) y NaOH acuoso 1M (3 ml) se agitó bajo nitrógeno por 1,5 horas. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 6M y se concentró al vacío. La HPLC de fase inversa dio el compuesto del título (9,7 mg). MS m/z: $[M+H^+]$ calculado para $C_{26}H_{29}ClFN_3O_4S$, 534,16; encontrado: 534,0.

EJEMPLO 33

Ciclización de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico para formar prodrogas cíclicas (33-1) y (33-2)



A una solución de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico•$C_2HF_3O_2$ (138 mg, 215 µmol) en cloruro de metileno (20 ml, 0,3 mol) se agregó DMAP (27,6 mg, 0,226 mmol) y EDC (43,3 mg, 0,226 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la evaporación de los solventes volátiles, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para dar los tioésteres cíclicos como el monómero (33-1) y el dímero (33-2) en una forma pura (>95%).

(33-1) ESMS [M+H$^+$] calculado para $C_{28}H_{32}FN_3O_3S$, 510,22; encontrado 510,6. Tiempo de retención de HPLC analítica = 3,86 min; condiciones de gradiente = 25-95% MeCN/H_2O durante 5 min. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ (ppm) 7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,30-4,35 (br d, 1H), 4,20 (br d, 1H), 4,05 (t, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

(33-2) ESMS [M+H$^+$] calculado para $C_{56}H_{64}F_2N_6O_6S_2$, 1019,44; encontrado 1019,8. Tiempo de retención de HPLC analítica = 4,19 min; condiciones de gradiente 25-95% MeCN/H_2O durante 5 min.

ENSAYO 1

Ensayos de unión a radioligando AT_1 y AT_2

Estos ensayos *in vitro* se usaron para evaluar la capacidad de los compuestos de prueba de unirse a los receptores AT_1 y AT_2.

Preparación de membranas de células que expresan los receptores AT_1 o AT_2 humanos

Se cultivaron líneas celulares derivadas de ovario de hámster chino (CHO-K1) que expresan de forma estable a los receptores AT_1 o AT_2 clonados humanos, respectivamente, en medio F12 de HAM suplementado con suero fetal bovino 10%, penicilina/estreptomicina 10 µg/ml y geneticina 500 µg/ml en un incubador con CO_2 5% humidificado a 37 °C. Las células que expresan al receptor AT_2 se cultivaron además en la presencia de PD123,319 100nM (antagonista de AT_2). Cuando los cultivos alcanzaron un 80-95% de confluencia, las células se lavaron exhaustivamente en PBS y se levantaron con EDTA 5 mM. Las células se peletearon por centrifugación y se congelaron inmediatamente en hielo seco MeOH y se guardaron a -80 °C hasta el momento del uso.

Para la preparación de las membranas, se resuspendieron los pélets celulares en solución amortiguadora de lisis (Tris/HCl 25 mM pH 7,5 a 4 °C, EDTA 1 mM y una tableta de *Complete Protease Inhibidor Cocktail Tablets* [Tabletas de cóctel completo de inhibidor de proteasas] con EDTA 2 mM por cada 50 ml de solución amortiguadora (Roche N° cat. 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)) y se homogeneizaron usando un homogenizador de vidrio Dounce hermético (10 pulsos) sobre hielo. El homogenato se centrifugó a 1000 x g, el sobrenadante se recolectó y centrifugó a 20.000 x g. El pelet final se resuspendió en solución amortiguadora para

membranas (Tris/HCl 75 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM a 4 °C) y se homogeneizó por extrusión a través de una aguja calibre 20G. Se determinó la concentración de proteínas en la suspensión de membrana empleando el método que se describe en Bradford (1976) *Anal Biochem.* 72:248-54. Las membranas se congelaron inmediatamente en hielo seco-MeOH y se guardaron a -80 °C hasta el momento del uso.

Ensayo de unión a ligando para determinar las afinidades de los compuestos para los receptores de angiotensina AT_1 y AT_2 humanos

Se condujeron ensayos de unión en placas filtrantes de 96 cavidades Acrowell (Pall Inc., N° cat. 5020) en un volumen de ensayo total de 100 µl con 0,2 µg de proteína de membrana para membranas que contienen al receptor AT_1 humano, o 2 µg de proteína de membrana para membranas que contienen al receptor AT_2 humano en solución amortiguadora de ensayo (Tris/HCl 50 mM pH 7,5 a 20 °C, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 25 µM, BSA 0,025%). Los estudios de unión a saturación para la determinación de los valores de K_d del ligando se efectuaron usando angiotensina-II marcado con europio N-terminal ([Eu]AngII, H-(Eu-N^1)-Ahx-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH; PerkinElmer, Boston, MA) a 8 concentraciones diferentes que varían en un rango entre 0,1 nM y 30 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de los compuestos de prueba se efectuaron con [Eu]AngII a 2 nM y 11 concentraciones diferentes de droga que varían en un rango entre 1 pM y 10 µM. Las drogas se disolvieron a una concentración de 1 mM en DMSO y luego se diluyeron en serie con solución amortiguadora de ensayo. Se determinó la unión no específica en presencia de angiotensina-II 10 µM sin marcar. Los

ensayos se incubaron durante 120 minutos en oscuridad, a temperatura ambiente o a 37 °C, y las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida a través de las placas filtrantes Acrowell seguido por tres lavados con 200 µl de solución amortiguadora de lavado helada (Tris/HCl 50 mM pH 7,5 a 4 °C, $MgCl_2$ 5 mM) usando un distribuidor de filtración Waters. Las placas se secaron golpeándolas suavemente y se incubaron con 50 µl de solución intensificadora DELFIA (PerkinElmer N° cat. 4001-0010) a temperatura ambiente durante 5 minutos sobre un agitador. La [Eu]AngII unida al filtro se cuantificó inmediatamente sobre un lector de placas Fusion (PerkinElmer) usando fluorescencia con resolución temporal (TRF). Los datos de unión fueron analizados mediante un análisis de regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para competencia de un sitio. Se ajustó el BOTTOM (mínimo de la curva) de acuerdo con el valor de la unión no específica, determinado en presencia de angiotensina II 10 µM. Los valores de K_i para las drogas se calcularon a partir de los valores observados de IC_{50} y el valor K_d de [Eu]AngII de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff que se describe en Cheng et al., (1973) *Biochem Pharmacol.* 22(23):3099-108. Las selectividades de los compuestos de prueba por el receptor AT_1 antes el receptor AT_2 se calcularon como la relación de AT_2K_i/AT_1K_i. Las afinidades de unión de los compuestos de prueba se expresaron como logaritmos en base 10 negativos de los valores de K_i (pK_i).

En este ensayo, un valor más alto de pK_i indica que el compuesto de prueba tiene una mayor afinidad de unión por el receptor evaluado. Los ejemplos de compuestos de la invención que fueron evaluados en este ensayo,

mostraron típicamente una pK_i en el receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 5,0. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 1 tenía un valor de pK_i mayor que aproximadamente 7,0.

ENSAYO 2

Ensayos *in vitro* para la cuantificación de las potencias de inhibidor (IC_{50}) en NEP humana y Rata, y ACE humano

Se determinaron las actividades inhibidoras de los compuestos en NEP humana y de rata y ACE humana usando los ensayos *in vitro* que se describirán a continución.

Extracción de actividad NEP de riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron riñones completos en PBS frío y se llevaron a solución amortiguadora de lisis helada (Triton X-114 1%, NaCl 150 mM, Tris 50 mM pH 7,5; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256:1604-1607) a una relación de 5 ml de solución amortiguadora por cada gramo de riñón. Se homogeneizaron muestras usando un molino tisular manual Politron sobre hielo. Los homogenatos se centrifugaron a 1000 x g en un rotor de cubeta oscilante durante 5 minutos a 3 °C. El pelet se resuspendió en 20 ml de solución amortiguadora de lisis helada y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. A continuación se colocaron capas de muestras (15-20 ml) sobre 25 ml de fondo de solución amortiguadora helada (sacarosa 6% p/v, 50 mM, pH 7,5 Tris, NaCl 150 mM, 0,06%, Triton X-114), se calentaron a 37 °C durante 3-5 minutos y e centrifugaron a 1000 x g en un rotor de cubeta oscilante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se removieron por aspiración, dejando un precipitado oleoso viscoso que contiene a la fracción

enriquecida en membranas. Se agregó glicerol a una concentración del 50% y las muestras se guardaron a -20 °C. Las concentraciones de proteína se cuantificaron usando un sistema de detección de BCA con BSA como estándar.

Ensayos de inhibición enzimática

Se obtuvo NEP recombinante humana y ACE recombinante humano comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). Se usó el sustrato peptídico fluorogénico, Mca-BK2 (Mca-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Ala-Phe-Lys(Dnp)-OH; Johnson et al., (2000) *Anal. Biochem.* 286:112-118) para los ensayos con NEP y ACE humanos, y se usó Mca-RRL (Mca-DArg-Arg-Leu-(Dnp)-OH; Medeiros et al., (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30:1157-1162) para el ensayo con NEP de rata (ambos de Anaspec, San Jose, CA).

Los ensayos se condujeron en placas blancas opacas de 384 cavidades a temperatura ambiente usando los respectivos péptidos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en solución amortiguadora de ensayo (Tris/HCl 50 mM a 25 °C, NaCl 100 mM, Tween-20 0,01%, Zn 1 µM, BSA 0,025%). Se usaron NEP humana y ACE humano a concentraciones que dieron como resultado una proteólisis cuantitativa de 5 µM de Mca-BK2 dentro de los 20 minutos a temperatura ambiente. La preparación de la enzima NEP de rata se usó a una concentración que dio una proteíolisis cuantitativa de 3 µM de Mca-RRL dentro de los 20 minutos a temperatura ambiente.

Los ensayos comenzaron por adición de 25 µl de enzima a 12,5 µl de compuesto de prueba a 12 concentraciones (10 µM a 20 pM). Se dejó que los inhibidores se equilibraran con la enzima durante 10 minutos antes de agregar 12,5 µl de los sustratos fluorogénicos para iniciar la reacción. Las reacciones

se terminaron por la adición de 10 µl de ácido acético glacial 3,6% después de 20 minutos de incubación. Las placas se leyeron sobre un fluorómetro con longitudes de onda de excitación y emisión definidas en 320 nm y 405 nm, respectivamente.

Los datos crudos (unidades de fluorescencia relativa) se normalizaron al % de actividad a partir de lecturas altas promedio (sin inhibición, 100% de actividad de la enzima) y de lecturas bajas promedio (inhibición completa, concentración más alta de inhibidor, 0% de actividad de la enzima) usando tres NEP e inhibidores de ACE estándar, respectivamente. La regresión no lineal de los datos normalizados se efectuó usando un modelo de competencia de un sitio (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los datos se informaron como valores de pIC_{50}.

Los ejemplos de compuestos de la invención que fueron evaluados en este ensayo, mostraron típicamente una pIC_{50} para la enzima NEP mayor o igual a aproximadamente 5,0. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor de pIC_{50} mayor o igual a aproximadamente 7,0.

ENSAYO 3

Ensayo farmacodinámico (PD) para la actividad de ACE, AT_1 y NEP en ratas anestesiadas

Se anestesiaron ratas macho, Sprague Dawley, normotensivas con inactina 120 mg/kg (i.p.). Una vez anestesiadas, se canuló la vena yugular, la arteria carotídea (tubos PE 50) y vejiga (catéter de silicona urinario URI-1) y se realizó una traqueotomía (aguja Teflon, tamaño calibre 14) para faciliar la respiraicón espontánea. A continuación, se deja que los animales se estabilicen por un período de 60 minutos y se mantienen con infusión continua

con salina 5 ml/kg/h (0,9%) todo el tiempo, para mantenerlas hidratads y asegurar la producción de orina. La temperatura corporal se mantiene durante todo el experimento usando una almohadilla de calentamiento. Al final del período de 60 minutos de estabilización, los animales reciben dosis por vía intravenosa (i.v.) con dos dosis de angiotensina (AngI, 1,0 µg/kg, para la actividad del inhibidor de ACE; AngII, 0.1 µg/kg, para la actividad antagonista del receptor AT_1) separado por 15 minutos. A los 15 minutos después de la segunda dosis de angiotensina (AngI o AngII), los animales son tratados con vehículo o compuesto de prueba. Cinco minutos después, los animales son tratados además con una inyección de bolo i.v. de péptido natriurético atrial (ANP; 30 µg/kg). La recolección de orina (en tubos Eppendorf tarados) comienza inmediatamente después del tratamiento con y continúa durante 60 minutos. A los 30 y 60 minutos de iniciada la recolección de orina, los animales son sometidos nuevamente a pruebas con angiotensina (AngI o AngII). Las mediciones de la presión sanguínea se efectúan usando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelan a -20 °C hasta su uso en el ensayo de cGMP. Las concentraciones de cGMP en orina se determinan mediante un ensayo inmuno enzimático usando un conjunto de elementos comercial (*Assay Designs*, Ann Arbor, Michigan, Cat. N° 901-013). El volumen de orina de determina gravimétricamente. La salida de cGMP urinario se calcula como el producto de salida en orina y la concentración de cGMP en orina. La inhibición de ACE o el antagonismo de AT_1 se evalúa por cuantificación del % de inhibición de la respuesta presora a AngI o AngII, respectivamente. La inhibición de NEP se evalúa cuantificando la potenciación de la elevación inducida por ANP en la salida de cGMP urinaria.

ENSAYO 4

Evaluación de los efectos antihipertensivos *in vivo* en el modelo de hipertensión conciente en rata SHR

Se dejaron que ratas espontáneamente hipertensivas (SHR, 14-20 semanass de vida) se adaptaran por un mínimo de 48 horas luego de su llegada al sitio de la prueba. Siete días antes de la prueba, los animales fueron sometidos a una dieta restringida baja en sales con alimento que contiene 0,1% de sodio para las SHR deprivadas de sodio (SD-SHR) o a una dieta normal para las SHR deprivadas de sodio (SR-SHR). Dos días antes de la prueba, se implentan catéteres quirúrgicos en los animales en una arteria carotídea y la vena yugular (tubos de polietileno) conectados a través de tubos de polietileno PE10 a una tubería de silicona seleccionada (tamaño de DI de 0,020 x DE de 0,037 x pared de 0,008) para la medición de la presión sanguínea y la administración del compuesto de prueba, respectivamente. Se dejó que los animales se recuperaran con los cuidados post-operatorios apropiados.

El día del experimento, los animales se colocaron en sus jaulas y se conectaron los catéteres a través de una conexión giratoria a un transductor de presión calibrado. Después de 1 hora de adaptación, se toma una medición basal sobre un período de al menos cinco minutos. A continuación, los animales reciben dosis por vía i.v. con vehículo o compuesto de prueba en dosis acumuladas ascendentes cada 60 minutos seguido por una aplicación de 0,3 ml de salina para limpiar el catéter después de cada dosis. Los datos se registran de forma continua por toda la duración del estudio usando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se guardaron como señales digitales electrónicas. En algunos estudios, se monitorean los efectos de una sola dosis intravenosa u

oral (gavaje) monitored durante al menos 6 horas después de administrar la dosis. Los parámetros medidos son presión sanguínea (sistólica, diastólica y presión arterial promedio) y la frecuencia cardíaca.

ENSAYO 5

Evaluación de los efectos antihipertensivos *in vivo* en el modelo de hipertensión conciente en rata DOCA-sal

Se dejó que se adaptaran ratas CD (machos, adultos, 200-300 gramos, Charles River Laboratory, EE.UU.) por un mínimo de 48 horas a su llegada al sitio de la prueba antes de someterlas a una dieta rica en sales.

Una semana después de comenzar la dieta rica en sal, se implanta un pelet de DOCA-sal (100 mg, 21 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) subcutáneamente y se efectúa una nefrectomía unilateral. Los días 16 ó 17 después del implante del pelet de DOCA-sal, se implentan catéteres quirúrgicos en los animales en una arteria carotídea y la vena yugular con un tubo de polietileno PE50, conectado a su vez a través de tubos de polietileno PE10 a una tubería de silicona seleccionada (tamaño de DI de 0,020 x DE de 0,037 x pared de 0,008) para la medición de la presión sanguínea y la administración del compuesto de prueba, respectivamenteanimals. Se dejó que los animales se recuperaran con los cuidados post-operatorios apropiados.

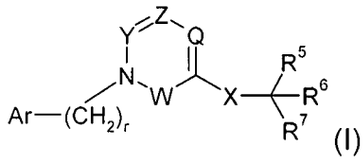
El día del experimento, cada animal se mantiene en su jaula y se conecta por medio de una conexión giratoria a un transductor de presión calibrado. Después de 1 hora de adaptación, se toma una medición basal sobre un período de al menos cinco minutos. A continuación, los animales reciben dosis por vía i.v. con vehículo o compuesto de prueba en dosis

acumuladas ascendentes cada 60 minutos seguido por una aplicación de 0,3 ml de salina para limpiar el catéter después de cada dosis. En algunos estudios, se evalúan los efectos de una sola dosis intravenosa u oral (gavaje) durante al menos 6 horas después de administrar la dosis. Los datos se registran de forma continua por toda la duración del estudio usando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se guardaron como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos son presión sanguínea (sistólica, diastólica y presión arterial promedio) y la frecuencia cardíaca. Para una dosificación acumulada e individual, se determinó el porcentaje de cambio en la presión arterial promedio (MAP, mmHg) o frecuencia cardíaca (HR, bpm) como se describió para el Ensayo 4.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a aspectos específicos o realizaciones de los mismos, los especialistas en la técnica comprenderán que es posible efectuar diversos cambios o sustituir equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, en la medida permitida por las leyes y reglamentaciones de propiedad industrial, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente por la presente se incorporan a modo de referencia en su totalidad en la misma medida como si cada documento hubiera sido incorporado individualmente en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

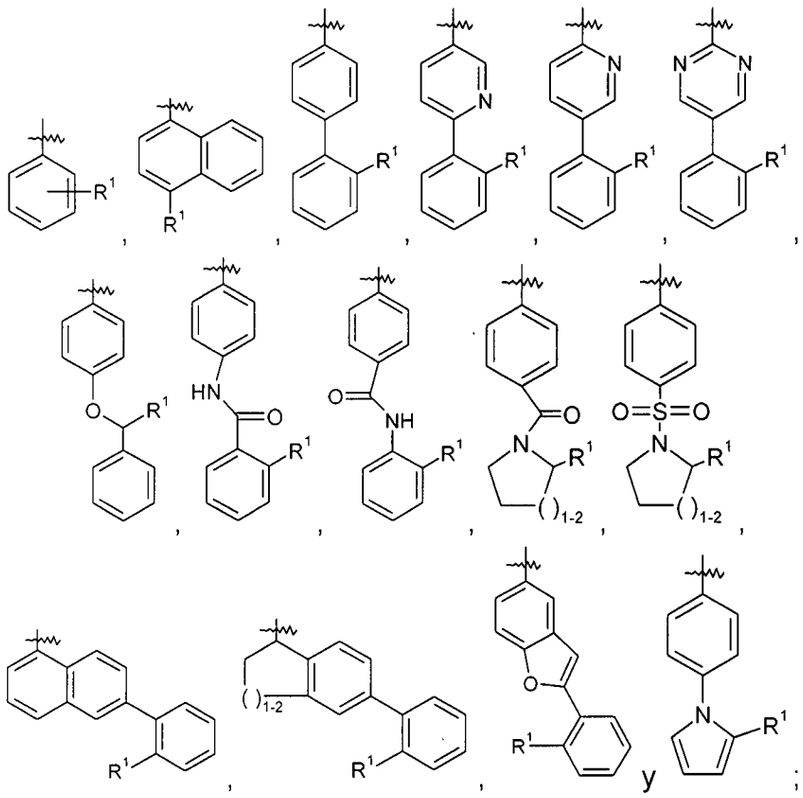


(I)

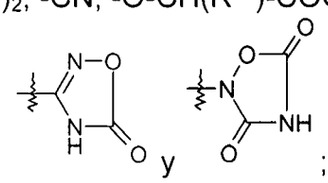
donde:

r es 0, 1 o 2;

Ar se selecciona entre:

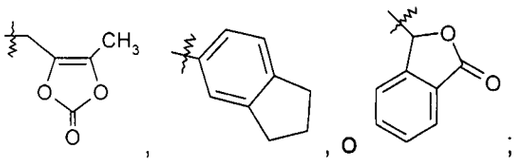


R^1 se selecciona entre $-COOR^{1a}$, $-NHSO_2R^{1b}$, $-SO_2NHR^{1d}$, $-SO_2OH$, $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$, $-P(O)(OH)_2$, -CN, $-O-CH(R^{1e})-COOH$, tetrazol-5-ilo,



;

R^{1a} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}, -C_{0-6}alquilenmorfolina,



;

R^{1aa} es -O-C_{1-6}alquilo, -O-C_{3-7}cicloalquilo, -$NR^{1ab}R^{1ac}$, o -CH(NH_2)CH_2COOCH_3; R^{1ab} y R^{1ac} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-6}alquilo, y bencilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_{3-6}$-; R^{1b} es R^{1c} o -NHC(O)R^{1c}; R^{1c} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-O-R^{1ca}, -C_{1-5}alquilen-$NR^{1cb}R^{1cc}$, -C_{0-4}alquilenarilo o -C_{0-4}alquilenheteroarilo; R^{1ca} es H, -C_{1-6}alquilo, o -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo; R^{1cb} y R^{1cc} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-6}alquilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$- o -$(CH_2)_2$-N[$C(O)CH_3$]-$(CH_2)_2$-; R^{1d} es H, R^{1c}, -C(O)R^{1c}, o -C(O)NHR^{1c}; R^{1e} es -C_{1-4}alquilo o arilo;

Y es -$C(R^3)$-, Z es -N-, Q es -$C(R^2)$- y W es una unión; Y es -N-, Z es -$C(R^3)$-, Q es -$C(R^2)$- y W es una unión; Y es -$C(R^3)$-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión; Y es -$C(R^3)$-, Z es -CH-, Q es -N- y W es una unión; o Y es -$C(R^3)$-, Z es -CH-, Q es -$C(R^2)$- y W es -C(O)-;

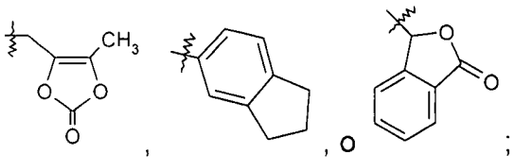
R^2 se selecciona entre H, halo, -NO_2, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-6}alquenilo, -C_{3-6}cicloalquilo, -CN, -C(O)R^{2a}, -C_{0-5}alquilen-OR^{2b}, -C_{0-5}alquilen-$NR^{2c}R^{2d}$, -C_{0-3}alquilenarilo, y -C_{0-3}alquilen-heteroarilo; donde R^{2a} se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, -OR^{2b} y -$NR^{2c}R^{2d}$; R^{2b} se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-1}alquilenarilo; y R^{2c} y R^{2d} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-4}alquilo, y -C_{0-1}alquilenarilo;

R^3 se selecciona entre -C_{1-10}alquilo, -C_{2-10}alquenilo, -C_{3-10}alquinilo, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{2-3}alquenilene-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{2-3}alquinilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-5}alquilen-NR^{3a}-C_{0-5}alquilen-R^{3b}, -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-

R^{3b}, -C_{0-5}alquilen-S-C_{1-5}alquilen-R^{3b}, y -C_{0-3}alquilenarilo; donde R^{3a} se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, y -C_{0-3}alquilenarilo; y R^{3b} se selecciona entre H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, y arilo;

X es -C_{1-12}alquilen-, donde al menos una porción -CH_2- en el alquileno se reemplaza con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H, -OH, y -C_{1-4}alquilo;

R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-P(O)$OR^{5e}R^{5f}$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH, -C_{0-3}alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH, y -C_{0-3}alquilen-S-SR^{5j}; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, -C_{0-6}alquilenheteroarilo, -C_{0-6}alquilenmorfolina, -C_{0-6}alquilenpiperazin-CH_3, -CH[$N(R^{5ab})_2$]-aa donde aa es una cadena lateral de aminoácido, -2-pirrolidina, -C_{0-6}alquilen-OR^{5ab}, -O-C_{0-6}alquilenarilo, -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{1-6}alquilo, -C_{1-2}alquilen-OC(O)-C_{0-6}alquilenarilo, o -O-C_{1-2}alquilen-OC(O)O-C_{1-6}alquilo; R^{5ab} es H o -C_{1-6}alquilo; R^{5b} es H, -OH, -$OC(O)R^{5ba}$, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es H, -C_{1-6}alquilo, arilo, -OCH_2-arilo, -CH_2O-arilo, o -$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5bb} y R^{5bc} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; R^{5c} es H, -C_{1-6}alquilo, o -C(O)-R^{5ca}; R^{5ca} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-7}cicloalquilo, arilo, o heteroarilo; R^{5d} es H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -$NR^{5da}R^{5db}$, -CH_2SH, o -O-C_{1-6}alquilo; R^{5da} y R^{5db} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; R^{5e} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(CH_3)$-O-C(O)R^{5ea},



R^{5ea} es -O-C_{1-6}alquilo, -O-C_{3-7}cicloalquilo, -$NR^{5eb}R^{5ec}$, o -$CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; R^{5eb} y R^{5ec} se selecciona independientemente entre H, -C_{1-4}alquilo, y -C_{1-3}alquilenarilo, o se toman juntos como -$(CH_2)_{3-6}$-; R^{5f} es H, -C_{1-4}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilen-$NR^{5fa}R^{5fb}$, o -C_{1-3}alquilen(aril)-C_{0-3}alquilen-$NR^{5fa}R^{5fb}$; R^{5fa} y R^{5fb} se selecciona independientemente entre H y -C_{1-4}alquilo; R^{5g} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, o -CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3; R^{5h} es H o -C_{1-4}alquilo; R^{5i} es H, -C_{1-4}alquilo, o -C_{0-3}alquilenarilo; y R^{5j} es -C_{1-6}alquilo, arilo, o -$CH_2CH(NH_2)COOH$;

R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -$CH_2O(CH_2)_2$-O-CH_3, -C_{1-6}alquilen-O-C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y

R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar -C_{3-8}cicloalquilo;

donde:

cada grupo -CH_2- en -$(CH_2)_r$- se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -C_{1-4}alquilo y fluoro;

cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R^{1-3} y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -C_{1-6}alquilo, -C_{2-4}alquenilo, -C_{2-4}alquinilo, -CN, halo, -O-C_{1-6}alquilo, -S-C_{1-6}alquilo, -S(O)-C_{1-6}alquilo, -$S(O)_2$-C_{1-4}alquilo, -fenilo, -NO_2, -NH_2, -NH-C_{1-6}alquilo y -$N(C_{1-6}alquil)_2$, donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono;

cada átomo de carbono en X se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R^{4b} y una porción -CH_2- en X se puede reemplazar con un grupo

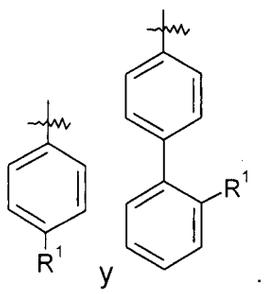
seleccionado entre -C_{4-8}cicloalquilen-, -CR^{4d}=CH-, y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} se selecciona entre -C_{0-5}alquilen-$COOR^{4c}$, -C_{1-6}alquilo, -C_{0-1}alquilen-$CONH_2$, -C_{1-2}alquilen-OH, -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, 1H-indol-3-ilo, bencilo, y hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -C_{1-4}alquilo; y R^{4d} se selecciona entre -CH_2-2-tiofeno y fenilo;

cada alquilo y cada arilo en R^{1-3}, R^{4a-4d}, y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor;

y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

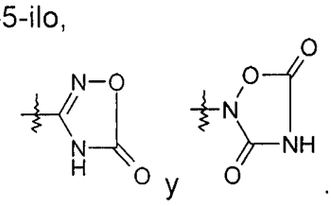
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde r es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar se selecciona entre:



y .

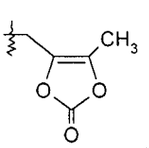
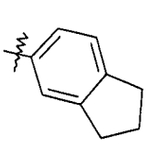
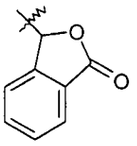
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona entre -COOH, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -C(O)NH-SO_2R^{1c}, -$P(O)(OH)_2$, -CN, -O-$CH(R^{1e})$-COOH, tetrazol-5-ilo,



y .

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R^1 se selecciona entre -COOH, -SO_2NHR^{1d}, y tetrazol-5-ilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es -$COOR^{1a}$, donde R^{1a} se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}$, -$C_{0-6}$alquilenmorfolina,



y


7. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -C(R^2)- y W es una unión.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa -C(R^3)-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -C(R^2)- y W es -C(O)-.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa -N-, Z es -C(R^3)-, Q es -C(R^2)- y W es una unión.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa -C(R^3)-, Z es -CH-, Q es -N- y W es una unión.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 se selecciona entre H, halo, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-5}alquilen-OR^{2b}.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 se selecciona entre -C_{1-10}alquilo y -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-R^{3b}, donde R^{3b} es -C_{1-6}alquilo.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^3 se selecciona entre -C_{2-5}alquilo y -O-C_{1-5}alquilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es -C_{1-11}alquilen-, 1 a 4 -CH_2- porciones en el alquileno se reemplazan con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, y R^{4a} se selecciona entre H y -OH.

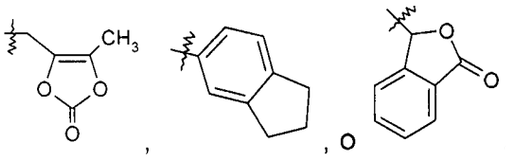
16. El compuesto de la reivindicación 15 donde X se selecciona entre: -C(O)NH-; -CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-CH_2-; -C(O)NH-NHC(O)-; -CH=C(-CH_2-2-tiofen)-C(O)NH-; -$(CH_2)_2$-NHC(O)-; -C(O)NH-CH_2-CH(COOH)-CH_2-; -C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-CH(bencil)-CH_2-C(O)NH-; -CH_2-NHC(O)-

CH_2-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-N(OH)C(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-C(O)N(OH)-CH_2-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_3$-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_4$-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-CH(COOH)-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-C(O)NH-$(CH_2)_2$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_4$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_6$-NHC(O)-; -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_4$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -C(O)NH-$(CH_2)_6$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; y -CH_2-NHC(O)-$(CH_2)_6$-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-.

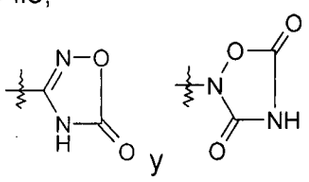
17. El compuesto de la reivindicación 16, donde X se selecciona entre -C(O)NH- y -CH_2-NHC(O)-.

18. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-P(O)$OR^{5e}R^{5f}$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH, y -C_{0-3}alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH; R^{5a} es H, R^{5b} es -OH, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H.

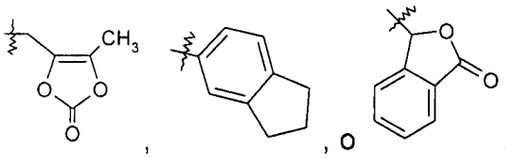
19. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, -C_{0-3}alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-3}alquilen-P(O)$OR^{5e}R^{5f}$, y -C_{0-3}alquilen-S-SR^{5j}; donde R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}; R^{5b} es H, -OC(O)R^{5ba}, -CH_2COOH, -O-bencilo, -piridilo, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5e} es -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(CH_3)$-O-C(O)R^{5ea},



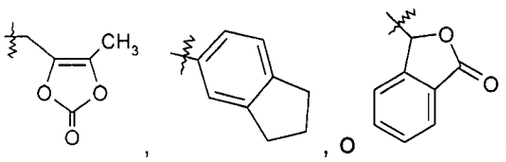
20. El compuesto de la reivindicación 18, donde R^1 se selecciona entre -COOH, $-NHSO_2R^{1b}$, $-SO_2NHR^{1d}$, $-SO_2OH$, $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$, $-P(O)(OH)_2$, -CN, $-O-CH(R^{1e})$-COOH, tetrazol-5-ilo,



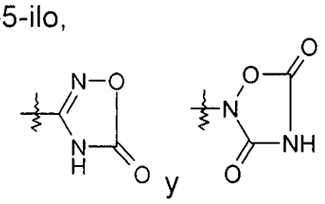
21. El compuesto de la reivindicación 19, donde R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{1-3}$alquilenarilo, $-C_{1-3}$alquilenheteroarilo, $-C_{3-7}$cicloalquilo, $-CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}$, $-C_{0-6}$alquilenmorfolina,



22. El compuesto de la reivindicación 18, donde R^1 es $-COOR^{1a}$, y R^{1a} es $-C_{1-6}$alquilo, $-C_{1-3}$alquilenarilo, $-C_{1-3}$alquilenheteroarilo, $-C_{3-7}$cicloalquilo, $-CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}$, $-C_{0-6}$alquilenmorfolina,



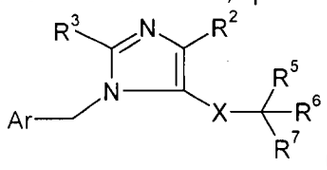
23. El compuesto de la reivindicación 19, donde R^1 se selecciona entre -COOH, $-NHSO_2R^{1b}$, $-SO_2NHR^{1d}$, $-SO_2OH$, $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$, $-P(O)(OH)_2$, -CN, $-O-CH(R^{1e})$-COOH, tetrazol-5-ilo,



24. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo.

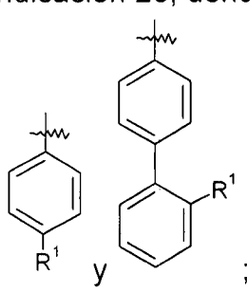
25. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar ciclopentilo.

26. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la fórmula IIa:

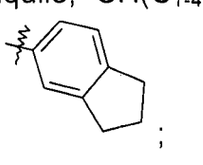


(IIa).

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde Ar se selecciona entre:



y



;

R^1 se selecciona entre -$COOR^{1a}$, -$NHSO_2R^{1b}$, -SO_2NHR^{1d}, -SO_2OH, -O-$CH(R^{1e})$-COOH, y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, -C_{1-6}alquilo, -C_{1-3}alquilenarilo, -C_{1-3}alquilenheteroarilo, -C_{3-7}cicloalquilo, -$CH(C_{1-4}alquil)OC(O)R^{1aa}$, o

;

R^{1aa} es -O-C_{1-6}alquilo o -O-C_{3-7}cicloalquilo; R^{1b} es R^{1c}; R^{1c} es -C_{1-6}alquilo o -C_{0-4}alquilenarilo; R^{1d} es H, -$C(O)R^{1c}$, o -$C(O)NHR^{1c}$; R^{1e} es -C_{1-4}alquilo;

R^2 se selecciona entre H, halo, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-5}alquilen-OR^{2b}; donde R^{2b} se selecciona entre H y -C_{1-6}alquilo;

R^3 se selecciona entre -C_{1-10}alquilo y -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-C_{1-6}alquilo;

X es -C_{1-11}alquilen-, donde 1 a 4 -CH_2- porciones en el alquileno se reemplazan con una porción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H y -OH;

R^5 se selecciona entre -C_{0-3}alquilen-SR^{5a}, -C_{0-3}alquilen-C(O)$NR^{5b}R^{5c}$, -NH-C_{0-1}alquilen-P(O)$(OR^{5e})_2$, -C_{0-2}alquilen-CHR^{5g}-COOH y -C_{0-3}alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, o -C_{0-6}alquilenmorfolina; R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH_2COOH, o -OC(S)$NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es -OCH_2-arilo o -CH_2O-arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente -C_{1-4}alquilo; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es -CH_2-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3; R^{5h} es H; y R^{5i} es -C_{0-3}alquilenarilo;

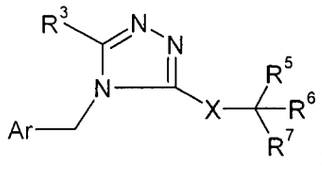
R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, -C_{0-3}alquilenheteroarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y

R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar ciclopentilo.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde R^1 se selecciona entre -COOH, -CO(O)(C_{1-6}alquilo), -$NHSO_2$(C_{1-6}alquilo), y -SO_2NH[-C(O)(C_{1-6}alquil)]; R^2 se selecciona entre H, halo, -C_{1-6}alquilo, -C_{3-6}cicloalquilo, y -C_{0-5}alquilen-OH; R^3 es -C_{0-5}alquilen-O-C_{0-5}alquilen-C_{1-6}alquilo; X es -C_{1-11}alquilen-, donde 1 a 4 -CH_2- porciones en el alquileno se reemplazan con -NHC(O)- o -C(O)NH-; R^5 es -C_{0-3}alquilen-SR^{5a} o -C_{0-3}alquilen-C(O)NH(OH); R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -C_{1-6}alquilo, -C_{0-6}alquilenarilo, o -C_{0-6}alquilenmorfolina; R^6 se selecciona entre -C_{1-6}alquilo, -C_{0-3}alquilenarilo, y -C_{0-3}alquilen-C_{3-7}cicloalquilo; y R^7 es H.

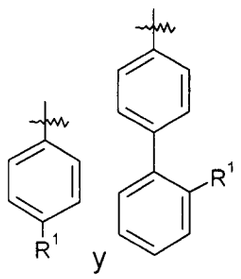
29. El compuesto de la reivindicación 28, donde un anillo en Ar se sustituye con 1 o 2 átomos de flúor.

30. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la fórmula IIIa:



(IIIa).

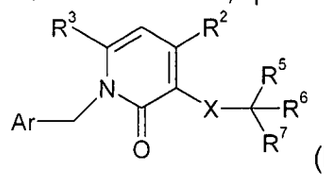
31. El compuesto de la reivindicación 30, donde Ar se selecciona entre:



y ;

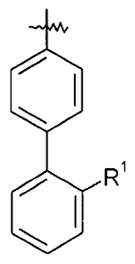
R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-C_{1-6}$alquilo; R^3 es $-C_{1-10}$alquilo; X es $-CH_2-NHC(O)-$; R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$alquilen-SR^{5a} y $-C_{0-3}$alquilen-$C(O)N(OH)H$; R^{5a} es H o $-C(O)C_{1-6}$alquilo; R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$alquilo y $-C_{0-3}$alquilenarilo; y R^7 es H.

32. El compuesto de la reivindicación 9, que tiene la fórmula IVa:



(IVa).

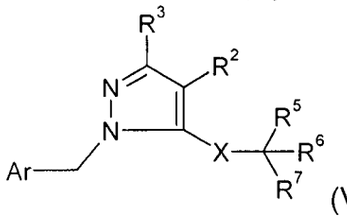
33. El compuesto de la reivindicación 32, donde Ar es:



;

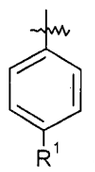
R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-C_{1-6}$alquilo; R^2 es H; R^3 es $-C_{1-10}$alquilo; X es $-CH_2-NHC(O)-$; R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$alquilen-SR^{5a} y $-C_{0-3}$alquilen-$C(O)N(OH)H$; R^{5a} es H o $-C(O)C_{1-6}$alquilo; R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$alquilo y $-C_{0-3}$alquilenarilo; y R^7 es H.

34. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la fórmula Va:



(Va).

35. El compuesto de la reivindicación 34, donde Ar es:



;

R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-C_{1-6}$alquilo; R^2 es H; R^3 es $-C_{1-10}$alquilo; X es -C(O)NH-; R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$alquilen-SR^{5a} y $-C_{0-3}$alquilen-C(O)N(OH)H; R^{5a} es H o $-C(O)C_{1-6}$alquilo; R^6 es $-C_{0-3}$alquilenarilo; y R^7 es H.

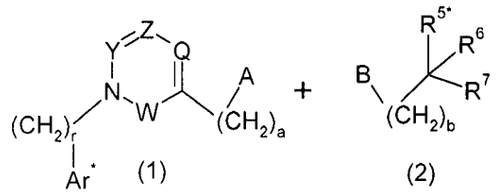
36. Una composición farmacéutica que comprende al compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 que además comprende un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de diuréticos, bloqueantes del receptor adrenérgico β_1, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1, inhibidores de neprilisina, agentes anti-inflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes antilipídico, agentes anti-diabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor de vasopresina y combinaciones de los mismos.

38. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que

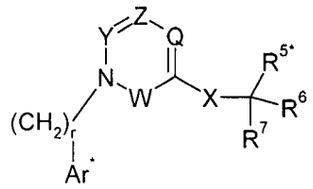
comprende:

(a) acoplar un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2:



(1) (2)

para producir un compuesto de la fórmula:

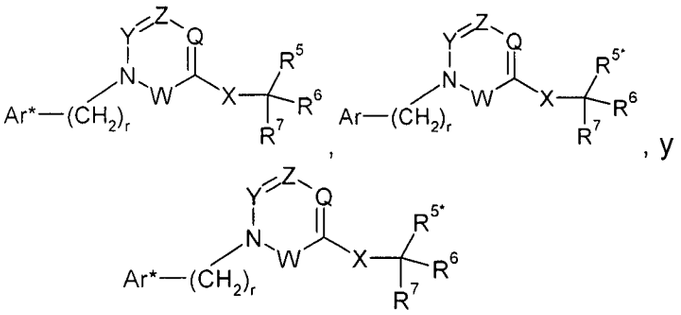


donde: A es $-NH_2$ y B es -COOH o A es -COOH y B es $-NH_2$; la suma de a y b se encuentra en el rango de entre 0 y 11; Ar* representa Ar-R^{1*}, donde R^{1*} es R^1 o una forma protegida de R^1; y R^{5*} representa R^5 o una forma protegida de R^5; los átomos de carbono en los grupos $-(CH_2)_a$ y $-(CH_2)_b$ se pueden sustituir con uno o más grupos R^{4b}; y un grupo $-CH_2-$ en el grupo $-(CH_2)_a$ o el grupo $-(CH_2)_b$ se puede reemplazar por $-C_{4-8}$cicloalquileno-, $-CR^{4d}=CH-$ o $-CH=CR^{4d}-$; y

(b) cuando R^{1*} es una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} es una forma protegida de R^5, desproteger el producto del paso (a) para producir un compuesto de la fórmula I.

39. Un compuesto preparado mediante el proceso de la reivindicación 38.

40. Un intermediario de utilidad en la síntesis del compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que comprende:



en donde: Ar* es Ar-R^{1}*; R^{1}* se selecciona entre -C(O)O-P^{2}, -SO_2O-P^{5}, -SO_2NH-P^{6}, -P(O)(O-P^{7})$_2$, -OCH(CH_3)-C(O)O-P^{2}, -OCH(aril)-C(O)O-P^{2} y tetrazol-5-il-P^{4}; R^{5*} se selecciona entre -C_{0-3}alquileno-S-P^{3}, -C_{0-3}alquileno-C(O)NH(O-P^{5}), -C_{0-3}alquileno-N(O-P^{5})-C(O)R^{5d}, -C_{0-1}alquileno-NHC(O)CH_2S-P^{3}, -NH-C_{0-1}alquileno-P(O)(O-P^{7})$_2$, -C_{0-3}alquileno-P(O)(O-P^{7})-R^{5e}, -C_{0-2}alquileno-CHR^{5f}-C(O)O-P^{2} y -C_{0-3}alquileno-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P^{2}; P^{2} es un grupo protector de carboxilo; P^{3} es un grupo protector de tiol; P^{4} es un grupo protector de tetrazol; P^{5} es un grupo protector de hidroxilo; P^{6} es un grupo protector de sulfonamida; y P^{7} es un grupo protector de fosfato; y las sales de los mismos.

41. Uso del compuesto de la reivindicación 1 en la elaboración de un medicamento.

42. Un compuesto de la reivindicación 1 de utilidad para el tratamiento de hipertensión o insuficiencia cardíaca.

43. Un compuesto de la reivindicación 1 de utilidad para antagonizar un receptor de un angiotensina II tipo 1 en un mamífero.

44. Un compuesto de la reivindicación 1 de utilidad para inhibir una enzima neprilisina en un mamífero.

45. Uso del compuesto de la reivindicación 1 como una herramienta de investigación.

P-225-PCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	P-225-PCT
I	**Title of invention**	DUAL-ACTING ANTIHYPERTENSIVE AGENTS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	THERAVANCE, INC.
II-5	Address	901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(650)808-6000
II-9	Facsimile No.	(650)808-6078
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ALLEGRETTI, Paul
III-1-5	Address	6040 Crossview Circle San Jose, California 95120 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHOI, Seok-ki
III-2-5	Address	525 Embarcadero Road Palo Alto, California 94301 United States of America
III-2-6	State of nationality	KR
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	GENDRON, Roland
III-3-5	Address	345 Franconia Street San Francisco, California 94110 United States of America
III-3-6	State of nationality	CA
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	FATHEREE, Paul R.
III-4-5	Address	921 Minnesota Street San Francisco, California 94107 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	JENDZA, Keith
III-5-5	Address	600 Alvarado Street Apt. 1 San Francisco, California 94114 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	MCKINNELL, Robert Murray
III-6-5	Address	375 4th Avenue Half Moon Bay, California 94019 United States of America
III-6-6	State of nationality	GB
III-6-7	State of residence	US
III-7	**Applicant and/or inventor**	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	MCMURTRIE, Darren
III-7-5	Address	677 Catamaran Street #3 Foster City, California 94404 United States of America
III-7-6	State of nationality	CA
III-7-7	State of residence	US
III-8	**Applicant and/or inventor**	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	OLSON, Brooke
III-8-5	Address	116 Precita Avenue San Francisco, California 94110 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	HAGENAH, Jeffrey A.
IV-1-2	Address	THERAVANCE, INC. 901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(650)808-6406
IV-1-4	Facsimile No.	(650)808-6078
IV-1-6	Agent's registration No.	35,175

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	EBERLE, Shelley
IV-2-2	Address	THERAVANCE, INC. 901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	(650)808-4010
IV-2-4	Facsimile No.	(650)808-6078
IV-2-5	e-mail	
IV-2-6	Agent's registration No.	31,411
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	SAXON, Roberta P.
IV-3-2	Address	THERAVANCE, INC. 901 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	(650)808-3764
IV-3-4	Facsimile No.	(650)808-6078
IV-3-5	e-mail	
IV-3-6	Agent's registration No.	43,087
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
V-3	Identification of parent application or patent grant	
V-3-1	Designation	US
V-3-1-1	Kind of parent application or grant	continuation-in-part
V-3-1-2	Parent application or grant No.	60/925,931
V-3-1-3	Parent application or grant date	24 April 2007 (24.04.2007)
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	24 April 2007 (24.04.2007)
VI-1-2	Number	60/925,931
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VI-3	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	**Check list**	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	201	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	219	

P-225-PCT

6/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	Nine (9) General Power of Attorney forms	
IX-18	other	Letter to US Receiving Office	
IX-18	other	Receipt Postcard	
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	Shelley Eberle	
X-1-1	Name (LAST, First)	EBERLE, Shelley	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

RECEIVED

JUN 1 6 2008

THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/005219

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 26 May 2008 (26.05.2008)	
Applicant's or agent's file reference P-225-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/005219	International filing date *(day/month/year)* 23 April 2008 (23.04.2008)
International publication date *(day/month/year)* Not yet published	Priority date *(day/month/year)* 24 April 2007 (24.04.2007)
Applicant THERAVANCE, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* **An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
24 April 2007 (24.04.2007)	60/925,931	US	09 May 2008 (09.05.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Beate Giffo-Schmitt

e-mail PT03.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 03

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/005219

REC'D OCT 01 2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
15 September 2008 (15.09.2008)

Applicant's or agent's file reference
P-225-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/005219

International filing date *(day/month/year)*
23 April 2008 (23.04.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ALLEGRETTI, Paul
6040 Crossview Circle
San Jose, California 95120
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ALLEGRETTI, Paul
1000 West Horsetooth Road
Apt. D-9
Fort Collins, CO 80526
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Piriou Pascal
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

Form PCT/IB/306 (July 2008)

I/DSIYU4780

331
42

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 November 2008 (06.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/133896 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 213/64 (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
C07D 233/68 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/005219

(22) International Filing Date: 23 April 2008 (23.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/925,931 24 April 2007 (24.04.2007) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/925,931 (CIP)
Filed on 24 April 2007 (24.04.2007)

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **THERAVANCE, INC.** [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ALLEGRETTI, Paul** [US/US]; 1000 West Horsetooth Road, Apt. D-9, Fort Collins, CO 80526 (US). **CHOI, Seok-ki** [KR/US]; 525 Embarcadero Road, Palo Alto, California 94301 (US). **GENDRON, Roland** [CA/US]; 345 Franconia Street, San Francisco, California 94110 (US). **FATHEREE, Paul R.** [US/US]; 921 Minnesota Street, San Francisco, California 94107 (US). **JENDZA, Keith** [US/US]; 600 Alvarado Street Apt. 1, San Francisco, California 94114 (US). **MCKINNELL, Robert Murray** [GB/US]; 375 4th Avenue, Half Moon Bay, California 94019 (US). **MCMURTRIE, Darren** [CA/US]; 677 Catamaran Street #3, Foster City, California 94404 (US). **OLSON, Brooke** [US/US]; 116 Precita Avenue, San Francisco, California 94110 (US).

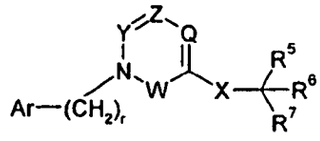
(74) Agents: **HAGENAH, Jeffrey A.** et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent), UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(54) Title: DUAL-ACTING ANTIHYPERTENSIVE AGENTS



(I)

(57) Abstract: The invention is directed to compounds having the formula: (I) wherein: Ar, r, Y, Z, Q, W, X, and R5-7 are as defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds have AT_1 receptor antagonist activity and neprilysin inhibition activity. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of using such compounds; and process and intermediates for preparing such compounds.

WO 2008/133896 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 November 2008 (06.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/133896 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/64 (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
C07D 233/68 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/005219

(22) International Filing Date: 23 April 2008 (23.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/925,931 24 April 2007 (24.04.2007) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/925,931 (CIP)
Filed on 24 April 2007 (24.04.2007)

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **THERAVANCE, INC.** [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ALLEGRETTI, Paul** [US/US]; 1000 West Horsetooth Road, Apt. D-9, Fort Collins, CO 80526 (US). **CHOI, Seok-ki** [KR/US]; 525 Embarcadero Road, Palo Alto, California 94301 (US). **GENDRON, Roland** [CA/US]; 345 Franconia Street, San Francisco, California 94110 (US). **FATHEREE, Paul R.** [US/US]; 921 Minnesota Street, San Francisco, California 94107 (US). **JENDZA, Keith** [US/US]; 600 Alvarado Street Apt. 1, San Francisco, California 94114 (US). **MCKINNELL, Robert Murray** [GB/US]; 375 4th Avenue, Half Moon Bay, California 94019 (US). **MCMURTRIE, Darren** [CA/US]; 677 Catamaran Street #3, Foster City, California 94404 (US). **OLSON, Brooke** [US/US]; 116 Precita Avenue, San Francisco, California 94110 (US).

(74) Agents: **HAGENAH, Jeffrey A.** et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

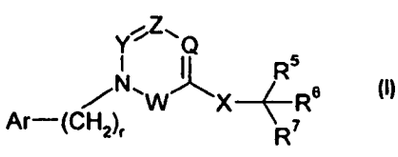
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent), UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
23 April 2009

(54) Title: DUAL-ACTING ANTIHYPERTENSIVE AGENTS



(I)

(57) Abstract: The invention is directed to compounds having the formula: (I) wherein: Ar, r, Y, Z, Q, W, X, and R5-7 are as defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds have AT_1 receptor antagonist activity and neprilysin inhibition activity. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of using such compounds; and process and intermediates for preparing such compounds.

WO 2008/133896 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/005219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/64 C07D233/64 C07D233/68 C07D233/70 C07D401/10
C07D401/12 C07D409/06 A61K31/4164 A61K31/4178 A61K31/4412
A61P9/00

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 437 103 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 17 July 1991 (1991-07-17) claims 1,6,7,9,10	1-45
X	EP 0 505 954 A (GLAXO GROUP LTD [GB]) 30 September 1992 (1992-09-30) claims 1,19,20	1-45
Y	US 5 616 599 A (YANAGISAWA HIROAKI [JP] ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01) column 118, line 64 - column 120, line 30; claim 34	1-45

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 February 2009	03/03/2009

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/005219

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MIDDLEMISS D., ET AL.: "BENZOFURAN BASED ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RELATED TO GR117289: PART II; AMINOACID AMIDES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 10, 1993, pages 2043-2046, XP002514917 page 2045; compounds 2B-2F	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/005219

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0437103	A	17-07-1991	AU	6847490 A	04-07-1991
			CA	2032289 A1	30-06-1991
			IE	904707 A1	17-07-1991
			JP	7215944 A	15-08-1995
			NZ	236592 A	26-11-1991
			PT	96399 A	15-10-1991
			ZA	9010433 A	29-01-1992
EP 0505954	A	30-09-1992	AU	1417092 A	21-10-1992
			WO	9216552 A1	01-10-1992
			JP	6505979 T	07-07-1994
			MX	9201295 A1	01-10-1992
US 5616599	A	01-04-1997	NONE		

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HAGENAH, Jeffrey A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 26 May 2008 (26.05.2008)	
Applicant's or agent's file reference P-225-PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2008/005219	International filing date *(day/month/year)* 23 April 2008 (23.04.2008)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 24 April 2007 (24.04.2007)
Applicant THERAVANCE, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
24 April 2007 (24.04.2007)	60/925,931	US	09 May 2008 (09.05.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt
e-mail PT03.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 03

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
THERAVANCE, INC.
Attn. Hagenah, Jeffrey A.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

REC'D MAR 06 2009

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY; OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference P-225-PCT	Date of mailing *(day/month/year)* 03/03/2009
International application No. PCT/US2008/005219	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant THERAVANCE, INC.	International filing date *(day/month/year)* 23/04/2008

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Possible IDS Due 4/3/09

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Article 19 5/23/09 Federico Bonomelli Written Opinion 6/23/09

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

(See notes on accompanying sheet)

338
18

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1–10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43*bis*.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

340
20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-225-PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2008/005219	International filing date *(day/month/year)* 23/04/2008	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 24/04/2007
Applicant THERAVANCE, INC.		

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 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/005219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/64 C07D233/64 C07D233/68 C07D233/70 C07D401/10
C07D401/12 C07D409/06 A61K31/4164 A61K31/4178 A61K31/4412
A61P9/00

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 437 103 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 17 July 1991 (1991-07-17) claims 1,6,7,9,10	1-45
X	EP 0 505 954 A (GLAXO GROUP LTD [GB]) 30 September 1992 (1992-09-30) claims 1,19,20	1-45
Y	US 5 616 599 A (YANAGISAWA HIROAKI [JP] ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01) column 118, line 64 - column 120, line 30; claim 34	1-45

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 February 2009	03/03/2009

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

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

International application No
PCT/US2008/005219

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MIDDLEMISS D., ET AL.: "BENZOFURAN BASED ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RELATED TO GR117289: PART II; AMINOACID AMIDES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 10, 1993, pages 2043-2046, XP002514917 page 2045; compounds 2B-2F	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/005219

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0437103 A	17-07-1991	AU 6847490 A	04-07-1991
		CA 2032289 A1	30-06-1991
		IE 904707 A1	17-07-1991
		JP 7215944 A	15-08-1995
		NZ 236592 A	26-11-1991
		PT 96399 A	15-10-1991
		ZA 9010433 A	29-01-1992
EP 0505954 A	30-09-1992	AU 1417092 A	21-10-1992
		WO 9216552 A1	01-10-1992
		JP 6505979 T	07-07-1994
		MX 9201295 A1	01-10-1992
US 5616599 A	01-04-1997	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/005219	23.04.2008	24.04.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D213/64 C07D233/64 C07D233/68 C07D233/70 C07D401/10 C07D401/12 C07D409/06 A61K31/4164 A61K31/4178 A61K31/4412 A61P9/00

Applicant
THERAVANCE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	vanVoorsttotVoorst,M Telephone No. +49 89 2399-8280

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

345
25

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1(part)-25(part), 30-35, 36(part)-45(part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ the claims, or said claims Nos. 1(part)-25(part), 36(part)-45(part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 30-35

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-30, 36-45
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-30, 36-45
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-30, 36-45
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

AD SECTION III:

1. The present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see examples 1-33 on pages 90-195.
The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).
The search was restricted to those claimed compounds according to general formula (IIa) as defined in claim 26.
The search of the subject-matter as defined in claims 36-45 was restricted accordingly.

It is noted, that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). The EPO policy when acting as an IPEA is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

AD SECTION V:

1. As explained in Section III above, the search had to be restricted to compounds as defined in claim 26.
The following statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability thus relates only to these compounds and the corresponding compositions, process and use thereof, i.e. claims 1(part)-25(part), 26-29, 36(part)-45(part).

2. The following documents cited in the International Search Report are referred to in this communication.
D1: EP-A-0 437 103 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 17 July 1991 (1991-07-17)

D2: EP-A-0 505 954 (GLAXO GROUP LTD [GB]) 30 September 1992 (1992-09-30)

D3: US-A-5 616 599 (YANAGISAWA HIROAKI [JP] ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01)

D4: MIDDLEMISS D., ET AL.: "BENZOFURAN BASED ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS RELATED TO GR117289: PART II; AMINOACID AMIDES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 3, no. 10, 1993, pages 2043-2046, XP002514917

3. There exists a certain overlap between the present compounds of formula (IIa) and the compounds of general formula (I) disclosed in D1, when R^5 represents $CONR^3R^3$ and the compounds of general formula (I) disclosed in D2, when R^{11} represents $NR^{12}R^{13}$. However, neither D1 nor D2 disclose specific compounds falling within the presently claimed scope. Accordingly, the present subject-matter appears to represent a novel selection from the teachings of D1 and D2.
The present compounds of formula (IIa) differ from those disclosed in D3 and D4 in the nature of substituent(s) R^5 and/or R^6.
Having regard to the above, it would appear that the requirements of Article 33(2) PCT are met.

4. Closest prior art comprises the compounds disclosed in D1 to D4 having angiotensin II antagonistic activity, and in particular the compounds according to D1 and D2.
The problem to be solved was to provide compounds useful as dual acting agents having both angiotensin II type 1 (AT_1) receptor antagonistic and neprilysin (NEP) inhibiting activities.
In view of this structurally closely related, i.a. overlapping, prior art it is considered that the skilled person would have expected that the present compounds would exhibit AT_1 receptor antagonistic activity.
Thus, if the different, i.e. the dual-acting activity, which could indicate the presence of an inventive step, is attributable to the selection made, or for that part of the scope claimed which does not overlap with this prior art but which only differs in the meaning of R^5 or R^6, to the small structural modification made, like e.g. that R^5 cannot represent -COOH but may be $-CH_2COOH$ or that R^6 cannot be H, when R^5 is $-CONH_2$, it does not appear credible, without any clear evidence in the form of test-data that all the compounds presently encompassed by formula (IIa) show the

350
30

desired dual-acting activity and therefore actually solve the underlying technical problem.
On pages 196-200, various assays for the evaluation of the binding activities of the compounds claimed are described. However, a kind of value is given for one example only, i.e. the pK_i value of the compound of Example 1 is said to be "greater than about 7.0", cf page 197, and the pIC_{50} value of the compound of Example 1 is "greater or equal to about 7.0", cf page 199. The general statements found on the same pages, "Exemplary compounds of the invention that were tested in this assay, typically were found to have a pK_i at the AT_1 receptor greater than or equal to about 5.0" and "Exemplary compounds of the invention that were tested in this assay, typically were found to have a pIC_{50} for the NEP enzyme greater than or equal to about 5.0" cannot replace real test data where exact measured values are given for specific examples.
It has thus not been convincingly demonstrated that the problem has been solved over the scope claimed.
Accordingly, an inventive step as required by Article 33(3) PCT cannot therefore be acknowledged.

The pharmaceutical compositions of claims 36 and 37, the process disclosed in claim 38, the intermediates of claim 40 and the use claims 41-45 could be considered inventive only in connection with novel an inventive compounds of formula (IIa).
As an inventive step cannot yet be acknowledged for these compounds, the subject-matter of present claims 36-45 is not considered to be inventive either.

5. Industrial applicability is acknowledged.

AD SECTION VIII:

1. The term "research tool" used in claim 45 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers and therefore contravenes the requirements of Article 6 PCT.

2. In claim 40 the term "protecting group" does not descibe a limited and well-defined group of residues which could be present in the intermediates claimed, accordingly, the scope is not clear (Article 6 PCT). It is further noted that the

substituents are not defined in said claim.

3. The statement in the description on page 201, lines 19-25 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby not meeting the requirements of Article 6 PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

!SDOCID: <XS_____.20061001030F_I_>

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [X]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fe

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-110942- -00000-0000
Fecha: 2009-10-07 14:59:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 354

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
THERAVANCE INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 110942
	Solicitud internacional	PCT/US2008/005219
	Fecha inicio fase nacional	24/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14339

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

Radicación No.:9 110942

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 DIC. 2009
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia