República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014030743-1 B1

(22) Data do Depósito: 06/06/2013

(45) Data de Concessão: 06/09/2022

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE NEPRILISINA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO REFERIDO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 231/18; C07D 401/04; C07D 405/12; C07D 249/04; C07D 253/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 07/03/2013 US 61/773,969; 08/06/2012 US 61/657,229.

(73) Titular(es): THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC.

(72) Inventor(es): ADAM HUGHES; MELISSA FLEURY.

(86) Pedido PCT: PCT US2013044546 de 06/06/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/184934 de 12/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/12/2014

(57) Resumo: INIBIDORES DE NEPRILISINA. Em um aspecto, a invenção está relacionada aos compostos que possuem a fórmula XII: em que Ra, Rb, R2, R7, e X são como definidos no relatório descritivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Os compostos aqui descritos são pró-fármacos de compostos que possuem atividade de inibição de neprilisina. Em outro aspecto, a invenção está relacionada às composições farmacêuticas que compreendem esses compostos; métodos de utilização desses compostos; e processos e intermediários para a preparação desses compostos.

COMPOSTO INIBIDOR DE NEPRILISINA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO REFERIDO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO REFERIDO COMPOSTO

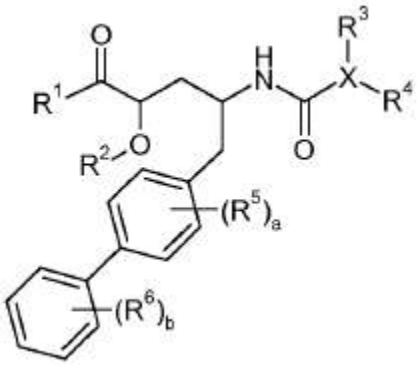
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção está relacionada a novos compostos que são metabolizados *in vivo* em compostos que possuem atividade como inibidores de neprilisina. A invenção também está relacionada às composições farmacêuticas que compreendem esses compostos, processos e intermediários para a preparação desses compostos e métodos de utilização desses compostos para tratar doenças como, por exemplo, hipertensão, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e doença renal.

ESTADO DA TÉCNICA

[002] A Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 comumente concedida, depositada em 14 de dezembro de 2011 para Gendron *e cols.*, descreve novos compostos que possuem atividade como inibidores de neprilisina, cuja revelação é aqui incorporada por referência. Em particular, compostos do gênero:



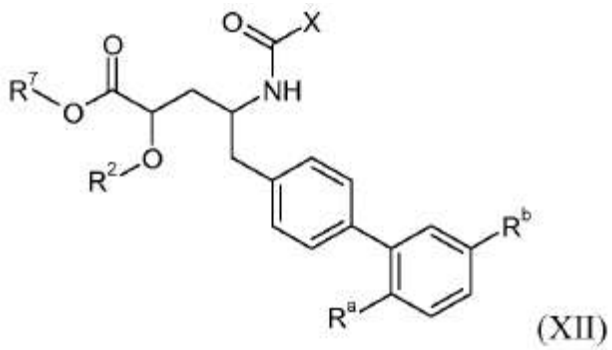
são descritos. Dependendo das variáveis, compostos dentro desse gênero podem ser referidos como estando na

forma ativa ou como sendo um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para gerar a forma ativa do composto.

[003] Apesar desses compostos, no entanto, permanece uma necessidade por compostos e pró-fármacos dentro desse gênero que possuam propriedades metabólicas e de clivagem diferentes. Por exemplo, permanece uma necessidade por compostos ativos e/ou compostos de pró-fármaco que possuem absorção oral aumentada e por compostos de pró-fármaco que passam clivagem rápida para formar o composto ativo. Essa invenção é dirigida àquela necessidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

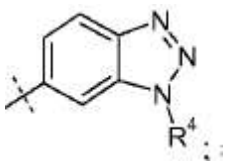
[004] Um aspecto da invenção está relacionado a um composto de fórmula XII:



(XII)

em que:

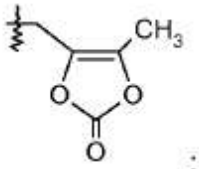
(i) R^a é H; R^b é



e

R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, -

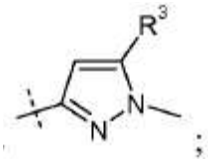
$CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzil, $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-OCH_2OC(O)CHR^d$ NH_2 e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH e R^7 é H; ou

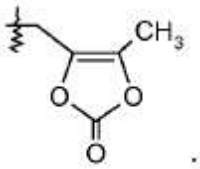
(ii) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

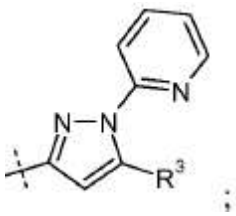


;

ou R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, -OC(O)-fenil, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-}$

$_6$ alquil e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de -C(O)-C_{1-6} alquil, -C(O)CHR^d-NH_2, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6} alquil e -P(O)$(OR^e)_2$, R^3 é -OH e R^7 é H; ou

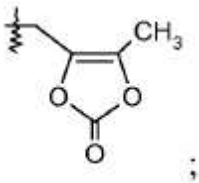
(iii) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de -CH_2CH_3, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -CH_2CF_3, -$(CH_2)_2CF_3$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CF_2CF_3$, -$C(CH_3)(CF_3)_2$, -$CH(CH_2CH_3)CF_3$, - $CH(CH_3)CF_2CF_3$, -$(CH_2)_{2-3}OH$, -$CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -CHR^cOC(O)-C_{1-4} alquil, -CHR^cOC(O)O-C_{2-4} alquil, -CHR^cOC(O)O-ciclohexil, -C_{2-4} alquileno-$N(CH_3)_2$, -CH_2OC(O)CHR^d-NH_2, -CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6} alquil, benzil e

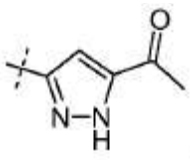


;

ou R^2 é H, R^3 é selecionado de -OC(O)CH_2CH_3, -OC(O)$CH_2CH(CH_3)_2$, -OC(O)-fenil, -OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2 e -OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6} alquil e R^7 é H;

ou R^2 é selecionado de -C(O)-C_{1-6} alquil, -C(O)CHR^d-NH_2, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6} alquil e -P(O)$(OR^e)_2$, R^3 é -OH e R^7 é H; ou

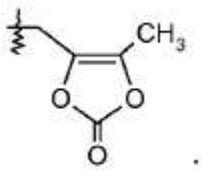
(iv) R^a é F; R^b é Cl; X é



;

e

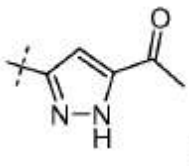
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

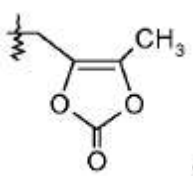
(v) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

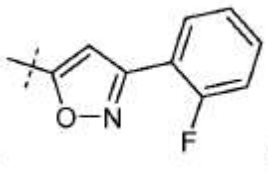
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

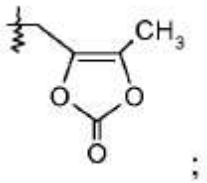
(vi) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

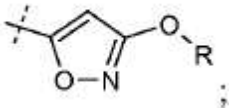
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

(vii) R^a é H; R^b é Cl; X é

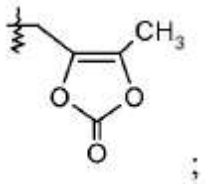


;

R é H ou $-CH_3$; e

R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-$

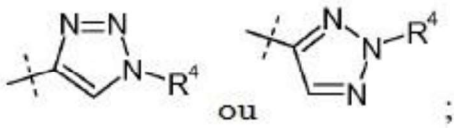
$(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

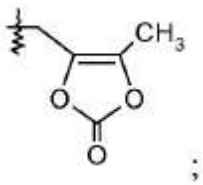
(viii) R^a é F; R^b é Cl; X é



ou ;

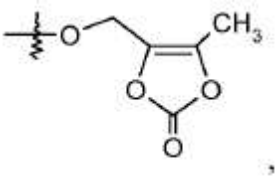
e

R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



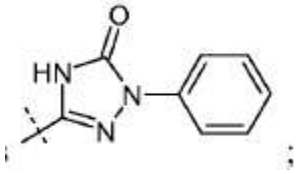
;

ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-O$-benzil, $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e



e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH e R^7 é H; ou

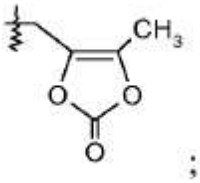
(ix) R^a é H; R^b é Cl; X é; e



;

e

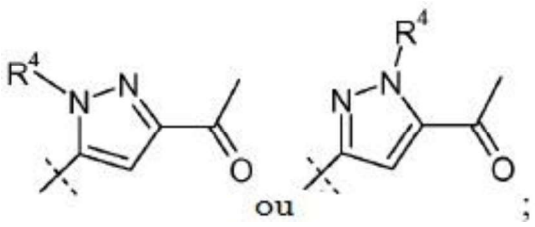
R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

(x) R^a é H; R^b é H; X é

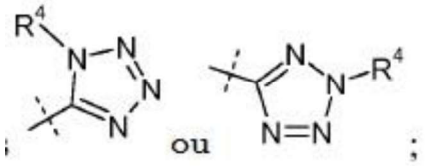


;

e

R^2 e R^4 são H e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e benzil; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é H e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou

(xi) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

R^2 e R^4 são H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e benzil; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é H e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$;

em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[005] A presente invenção fornece compostos que são metabolizados *in vivo* em compostos que foi constatado que possuem atividade de inibição da enzima neprilisina (NEP). Conseqüentemente, espera-se que os compostos da invenção sejam úteis e vantajosos como agentes terapêuticos para o tratamento de pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que é tratado por inibição da enzima NEP ou por aumento dos níveis de seus substratos peptídicos. Dessa forma, um aspecto da invenção está relacionado a um método de tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[006] Outro aspecto da invenção está relacionado às composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção.

[007] Ainda outro aspecto da invenção está relacionado aos processos e intermediários úteis para a preparação compostos da invenção. Outro aspecto da invenção está relacionado a um processo de preparação de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I, que compreende o contato de um composto de fórmula I em forma de ácido ou base livre com uma base ou ácido farmaceuticamente aceitável. Em outros aspectos, a invenção está relacionada aos produtos preparados por qualquer um

dos processos aqui descritos, bem como novos intermediários usados em um processo desse tipo.

[008] Ainda outro aspecto da invenção está relacionado ao uso de um composto de fórmula I, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, para a fabricação de um medicamento, especialmente para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal. Outro aspecto da invenção está relacionado ao uso de um composto da invenção para inibição de uma enzima NEP em um mamífero. Ainda outro aspecto da invenção está relacionado ao uso de um composto da invenção as a ferramenta de pesquisa. Outros aspectos e modalidades da invenção são aqui revelados.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[009] Quando se descrevem os compostos, composições, métodos e processos da invenção, os termos seguintes possuem os significados seguintes, a menos que indicado de forma diferente. Adicionalmente, como aqui usadas, as formas no singular “um”, “uma”, “o” e “a” incluem as formas no plural correspondentes, a menos que o contexto de utilização dite claramente de forma diferente. Os termos “que compreende”, “que inclui” e “que possui” visam ser inclusivos e significam que pode haver elementos adicionais além dos elementos listados. Todos os números que expressam quantidades de ingredientes, propriedades como, por exemplo, peso molecular, condições de reação, e assim por diante, aqui usados devem ser subentendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo “cerca de”, a menos que indicado de forma diferente. Conseqüentemente, os números aqui apresentados são aproximações que podem

variar dependendo das propriedades desejadas que visam ser obtidas pela presente invenção. Pelo menos, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada número deve pelo menos ser considerado à luz dos dígitos relatados significantes e por aplicação de técnicas comuns de arredondamento.

[0010] O termo "alquil" significa um grupo hidrocarboneto saturado monovalente que pode ser linear ou ramificado. A menos que definido de forma diferente, esses grupos alquil tipicamente contêm de 1 a 10 átomos de carbono e incluem, por exemplo, $-C_{1-6}$ alquil, o que significa um grupo alquil que possui de 1 a 6 átomos de carbono, em que os átomos de carbono estão em qualquer configuração aceitável. Grupos alquil representativos incluem, como exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, *s*-butil, isobutil, *t*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil, e semelhantes.

[0011] Como aqui usada, a frase "que possui a fórmula" ou "que possui a estrutura" não visa ser limitante e é usada da mesma forma que o termo "que compreende" é comumente usado. Por exemplo, se uma estrutura é revelada, subentende-se que todas as formas de estereoisômero e tautômero estejam englobadas, a menos que estabelecido de forma diferente.

[0012] O termo "farmaceuticamente aceitável" se refere a um material que não é biologicamente ou de algum outro modo inaceitável quando usado na invenção. Por exemplo, o termo "veículo farmaceuticamente aceitável" se refere a um material que pode ser incorporado em uma

composição e administrado a um paciente sem causar efeitos biológicos inaceitáveis ou interagir de forma inaceitável com outros componentes da composição. Esses materiais farmaceuticamente aceitáveis tipicamente obedecem aos padrões exigidos de testes toxicológicos e de fabricação, e incluem aqueles materiais identificados como ingredientes inativos pelo FDA ("U.S. Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos).

[0013] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa um sal preparado a partir de uma base ou um ácido que é aceitável para administração a um paciente, por exemplo, um mamífero (por exemplo, sais que possuem segurança aceitável para mamíferos para certo regime de dosagem). No entanto, subentende-se que não é necessário que os sais cobertos pela invenção sejam sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de compostos intermediários que não se destinam à administração a um paciente. Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser derivados de bases inorgânicas ou orgânicas farmaceuticamente aceitáveis e de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, quando um composto de fórmula I contém tanto uma porção básica, por exemplo, uma amina, piridina e imidazol, quanto uma porção ácida, por exemplo, ácido carboxílico tetrazol, zwitteríons podem ser formados e estão incluídos dentro do termo "sal" como aqui usado. Sais derivados de bases inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, de lítio, magnésio, mangânico, manganoso, de potássio, sódio e zinco,

e semelhantes. Sais derivados de bases orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural, e semelhantes, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-etilmorfolino, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolino, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, e semelhantes. Sais derivados de ácidos inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de ácidos bórico, carbônico, hidrohálico (hidrobrômico, clorídrico, hidrofluórico ou hidroiódico), nítrico, fosfórico, sulfâmico e sulfúrico. Sais derivados de ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de ácidos hidroxil alifáticos (por exemplo, ácido cítrico, glicônico, glicólico, lático, lactobiônico, málico e tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por exemplo, ácido acético, butírico, fórmico, propiônico e trifluoracético), aminoácidos (por exemplo, ácido aspártico e glutâmico), ácidos carboxílicos aromáticos (por exemplo, ácido benzóico, p-clorobenzóico, difenilacético, gentísico, hipúrico e trifenilacético), ácidos hidroxil aromáticos (por exemplo, ácido o-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzóico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico e 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílicos), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por exemplo, ácido fumárico, maléico, oxálico e succínico),

glicurônico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamóico, pantotênico, sulfônico (por exemplo, ácido benzenossulfônico, canforsulfônico, edisílico, etanossulfônico, isetiônico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, naftaleno-1,5-dissulfônico, naftaleno-2,6-dissulfônico e p-toluenossulfônico), ácido xinafóico, e semelhantes.

[0014] Como aqui usado, o termo “pró-fármaco” visa significar um precursor inativo (ou significantemente menos ativo) de um fármaco que é convertido em sua forma ativa no corpo sob condições fisiológicas, por exemplo, por processos metabólicos normais. Esses compostos podem não possuir necessariamente atividade farmacológica em NEP, mas podem ser administrados oralmente ou parenteralmente e posteriormente metabolizados no corpo para formar um composto que é farmacologicamente ativo em NEP.

[0015] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade suficiente para efetuar tratamento quando administrada a um paciente necessitado, ou seja, a quantidade de fármaco necessária para obter o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz para o tratamento de hipertensão é uma quantidade de composto necessária para, por exemplo, reduzir, suprimir, eliminar ou evitar os sintomas de hipertensão, ou para tratar a causa subjacente de hipertensão. Em uma modalidade, uma quantidade terapeuticamente eficaz é aquela quantidade de fármaco necessária para reduzir a pressão sangüínea ou a quantidade de fármaco necessária para manter a pressão sangüínea normal. Por outro lado, o termo “quantidade eficaz”

significa uma quantidade suficiente para obter um resultado desejado, que pode não ser necessariamente um resultado terapêutico. Por exemplo, quando se estuda um sistema que compreende uma enzima NEP, uma “quantidade eficaz” pode ser a quantidade necessária para inibir a enzima.

[0016] O termo “que trata” ou “tratamento”, como aqui usado, significa o tratamento de uma doença ou condição médica (por exemplo, hipertensão) em um paciente, por exemplo, um mamífero (particularmente um humano) que inclui um ou mais dos seguintes: (a) prevenção da ocorrência da doença ou condição médica, ou seja, prevenção da recorrência da doença ou condição médica ou tratamento profilático de um paciente que está predisposto à doença ou condição médica; (b) melhora da doença ou condição médica, ou seja, eliminação ou causar a regressão da doença ou condição médica em um paciente; (c) supressão da doença ou condição médica, ou seja, tornar mais lento ou interromper o desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente; ou (d) alívio dos sintomas da doença ou condição médica em um paciente. Por exemplo, o termo “que trata hipertensão” incluiria a prevenção da ocorrência de hipertensão, melhora de hipertensão, supressão de hipertensão, e alívio dos sintomas de hipertensão (por exemplo, redução da pressão sangüínea). O termo “paciente” visa incluir aqueles mamíferos, por exemplo, humanos, que necessitam de tratamento ou prevenção da doença ou que estão atualmente sendo tratados para prevenção ou tratamento de doença de uma doença ou condição médica específica, bem como testar indivíduos nos quais o composto cristalino está sendo avaliado ou está sendo usado em um

ensaio, por exemplo, um modelo animal.

[0017] Todos os outros termos aqui usados visam ter seus significados comuns como subentendidos por aqueles habilitados na técnica à qual pertencem.

[0018] Os compostos da invenção contêm um ou mais centros quirais e, portanto, esses compostos podem ser preparados e usados em várias formas estereoisoméricas. Em algumas modalidades, a fim de otimizar a atividade terapêutica dos compostos da invenção, por exemplo, para tratar hipertensão, pode ser desejável que os átomos de carbono possuam uma configuração particular (*R,R*), (*S,S*), (*S,R*) ou (*R,S*), ou sejam enriquecidos em uma forma estereoisomérica que possui essa configuração. Em outras modalidades, os compostos da invenção estão presentes como misturas racêmicas. Conseqüentemente, a invenção também está relacionada às misturas racêmicas, estereoisômeros puros (por exemplo, enantiômeros e diastereoisômeros), misturas enriquecidas em estereoisômero, e semelhantes, a menos que indicado de forma diferente. Quando a estrutura química é aqui revelada sem qualquer estereoquímica, subentende-se que todos os estereoisômeros possíveis estão englobados por essa estrutura. Similarmente, quando um estereoisômero particular é aqui mostrado ou denominado, será subentendido por aqueles habilitados na técnica que quantidades menores de outros estereoisômeros podem estar presentes nas composições da invenção, a menos que indicado de forma diferente, desde que a utilidade da composição como um todo não seja eliminada pela presença desses outros isômeros. Estereoisômeros individuais podem ser obtidos por vários métodos que são bem conhecidos na técnica, incluindo

cromatografia quiral usando uma fase estacionária ou suporte quiral adequado, ou convertendo-os quimicamente em diastereoisômeros, separando os diastereoisômeros por meio convencional como, por exemplo, cromatografia ou recristalização, e depois regenerando o estereoisômero original.

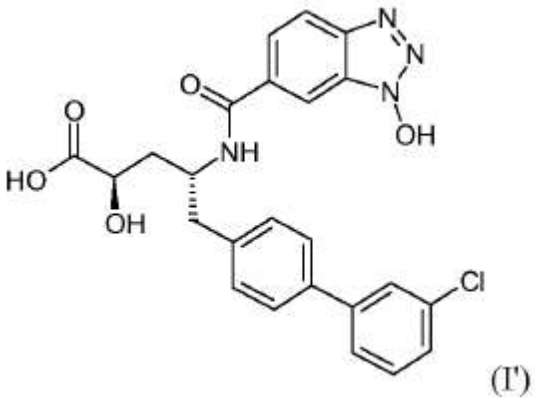
[0019] Adicionalmente, quando aplicável, todos os isômeros *cis-trans* ou *E/Z* (isômeros geométricos), formas tautoméricas e formas topoisoméricas dos compostos da invenção estão incluídos dentro do escopo da invenção, a menos que especificado de forma diferente.

[0020] Os compostos da invenção, bem como aqueles compostos usados em sua síntese, também podem incluir compostos marcados isotopicamente, ou seja, quando um ou mais átomos foram enriquecidos com átomos que possuem uma massa atômica diferente da massa atômica predominantemente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos de fórmula I, por exemplo, incluem, sem limitação, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{36}Cl e ^{18}F. De particular interesse são compostos de fórmula I enriquecidos em trítio ou carbono-14 que podem ser usados, por exemplo, em estudos de distribuição tecidual; compostos da invenção enriquecidos em deutério especialmente em um local de metabolismo que resultam, por exemplo, em compostos que possuem maior estabilidade metabólica; e compostos de fórmula I enriquecidos em um isótopo emissor de pósitron como, por exemplo, ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, que podem ser usados, por exemplo, em estudos de topografia por emissão de pósitron (PET).

[0021] A nomenclatura aqui usada para denominar os

compostos da invenção é ilustrada nos Exemplos aqui apresentados. Essa nomenclatura foi derivada usando o software disponível comercialmente AutoNom (MDL, San Leandro, Califórnia).

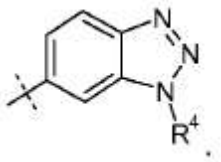
[0022] A Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 revelou especificamente ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino] pentanóico, que é representado pela fórmula I':



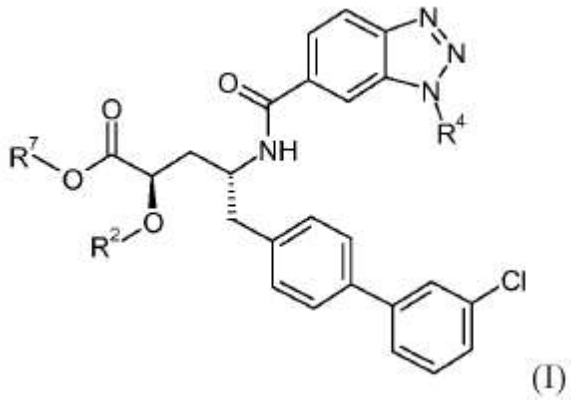
(I')

[0023] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado como um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula I'. A Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 também revelou o pró-fármaco de éster etílico do composto de fórmula I'.

[0024] Um aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula I'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:

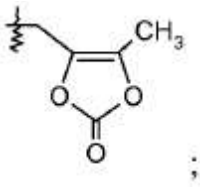


[0025] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula I:



(I)

em que R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

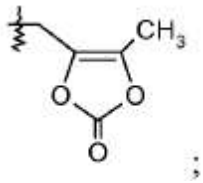


;

ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzil, $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é

independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

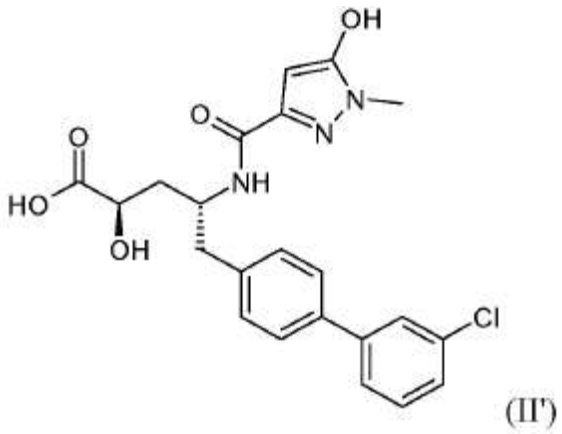
[0026] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula I, R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, benzil e



;

ou R^2 é H, R^4 é $-OCH_2OC(O)CH_3$ e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é -O-benzil e R^7 é H.

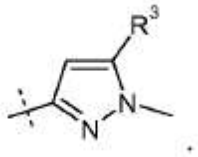
[0027] O composto ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino] pentanóico também é especificamente revelado na Publicação Patente U.S. N° 2012/0157383, e é representado pela fórmula II':



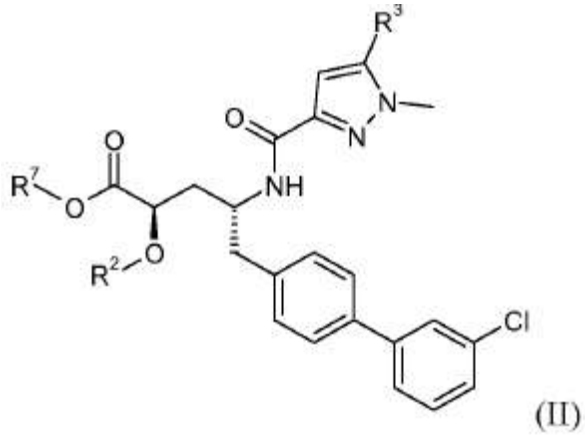
(II')

[0028] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado como um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula II'. A Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 também revelou o pró-fármaco de éster isobutílico do composto de fórmula II'.

[0029] Outro aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula II'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:

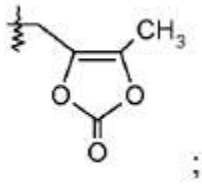


[0030] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula II:



(II)

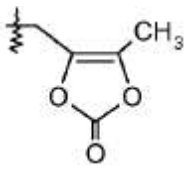
em que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



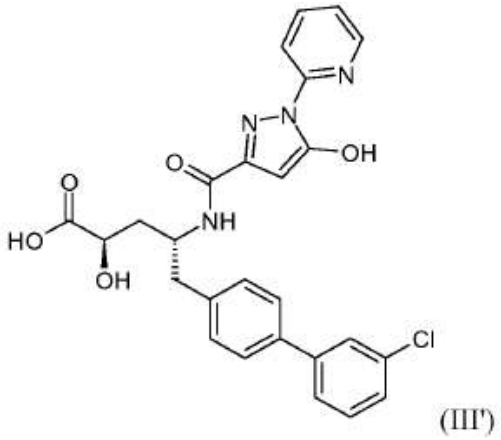
;

ou R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)$-fenil, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^3 é -OH e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0031] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula II, R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, benzil e



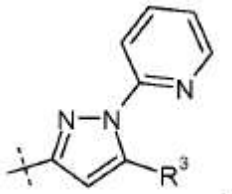
[0032] O composto ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico também é especificamente revelado na Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 e é representado pela fórmula III':



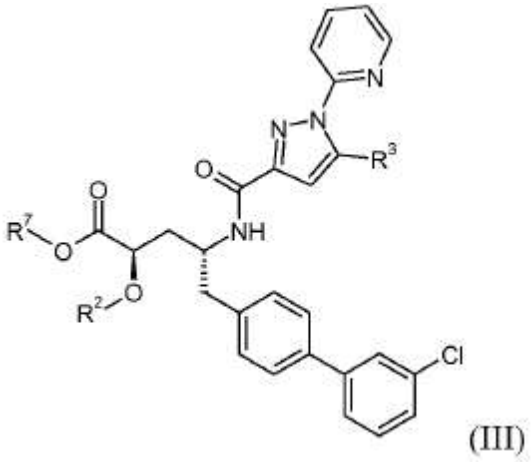
(III')

[0033] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula III'.

[0034] Outro aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula III'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:

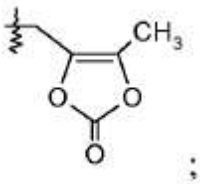


[0035] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula III:



(III)

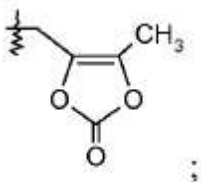
em que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC$ 0)O-C_{1-6} alquil, benzil e



;

ou R^2 é H, R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, -OC(O)-fenil, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^3 é -OH e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0036] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula III, R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

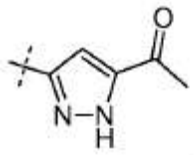


;

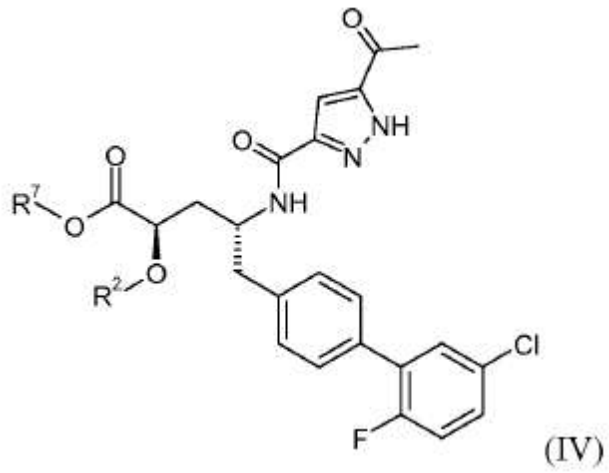
em que R^d é $-CH(CH_3)_2$. Em outra modalidade dos compostos de Fórmula III, R^2 é H, R^3 é $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H. Ainda em outra modalidade

dos compostos de Fórmula III, R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^3 é $-OH$ e R^7 é H.

[0037] Outro aspecto da invenção está relacionado a um composto de fórmula XII, em que R^a é F, R^b é Cl, e X é:

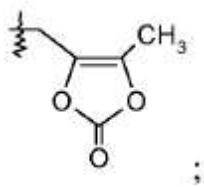


[0038] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula IV:



(IV)

em que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

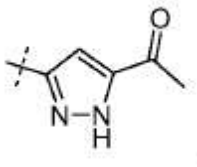


;

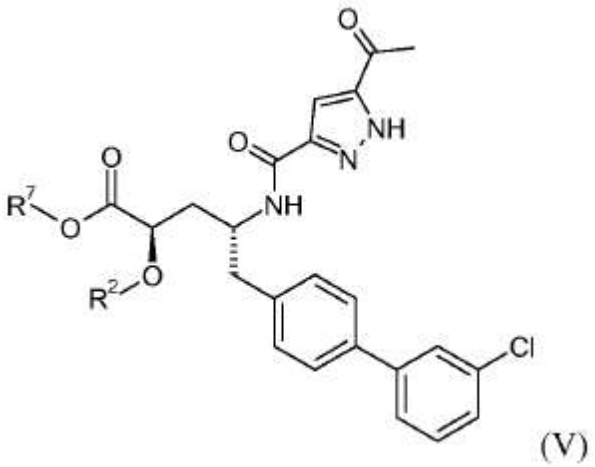
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0039] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula IV, R^2 é H e R^7 é selecionado de H e $-CH_2CH_3$.

[0040] Outro aspecto da invenção está relacionado a um composto de fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



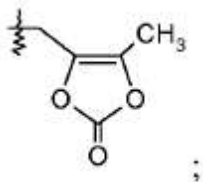
[0041] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula V:



(V)

em que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-$

$CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

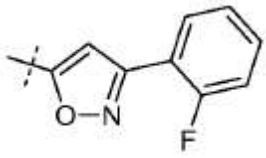


;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

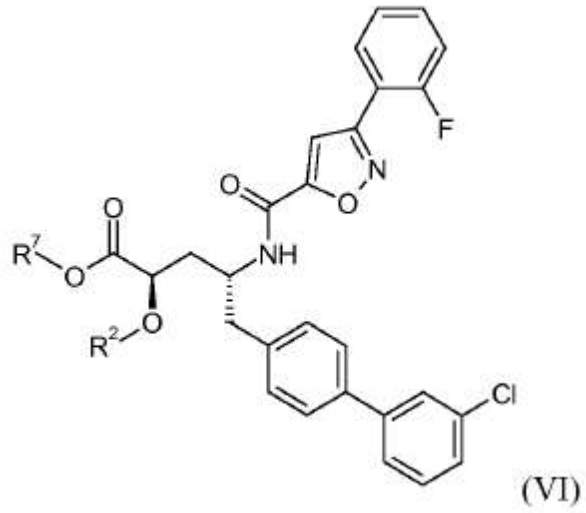
[0042] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula V, R^2 é H e R^7 é selecionado de H e $-CH_2CH_3$.

[0043] Outro aspecto da invenção está relacionado a um composto de fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



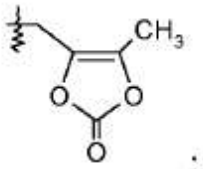
.

[0044] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula VI:



(VI)

em que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

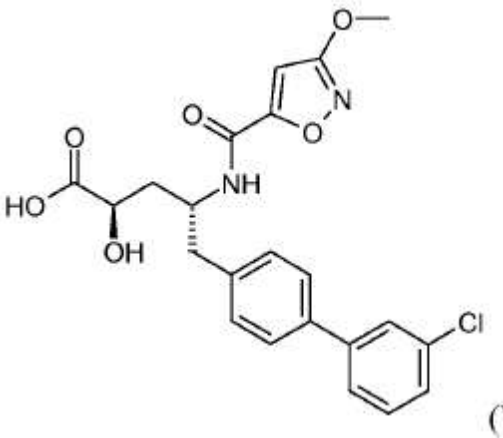


;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0045] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula VI, R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, e $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

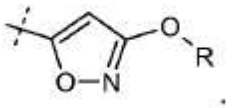
[0046] O composto ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-metóxi-isoxazol-5-carbonil)amino]pentanóico também é especificamente revelado na Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383, e é representado pela fórmula VII':



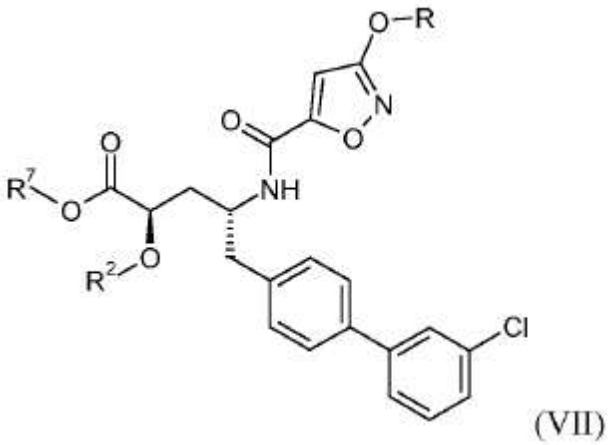
(VII')

[0047] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado como um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula VII'.

[0048] Outro aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula VII'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



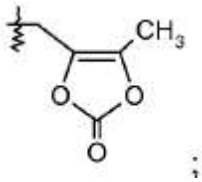
em que R é H ou $-CH_3$. Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula VII:



(VII)

em que R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, -

$CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

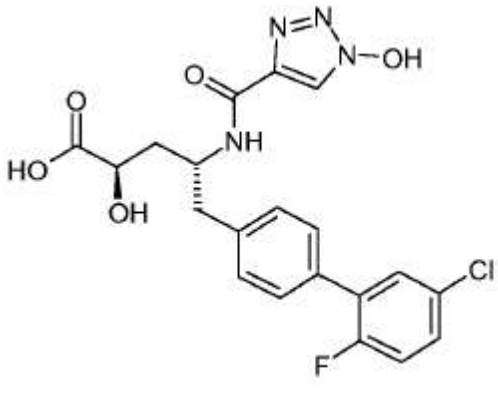


;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0049] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula VII, R é $-CH_3$, R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

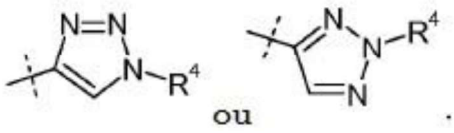
[0050] O composto ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico também é especificamente revelado na Publicação de Patente U.S. pela fórmula VIII':



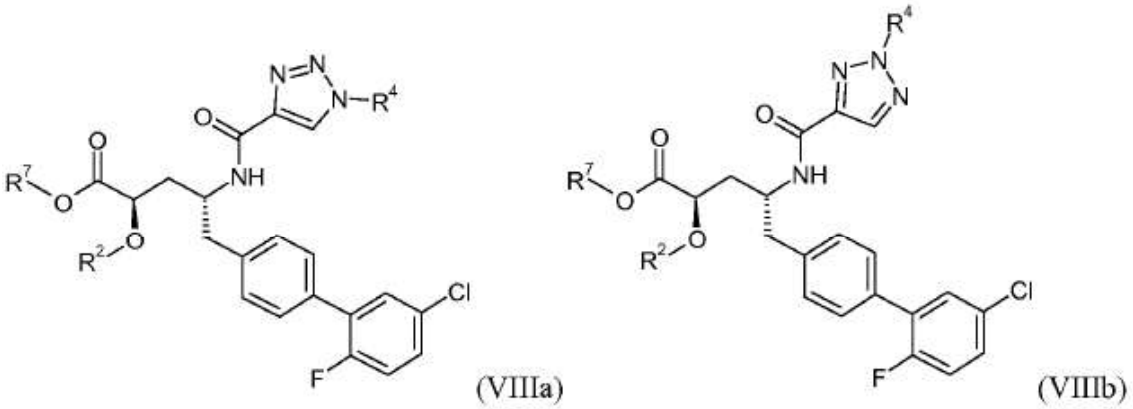
(VIII')

[0051] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado como um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula VIII'. A Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 também revelou os pró-fármacos de éster isopropílico, éster etílico, éster isobutílico e éster heptílico do composto de fórmula VIII'.

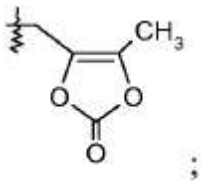
[0052] Outro aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula VIII'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é F, R^b é Cl, e X é:



[0053] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula VIIIa ou VIIIb:

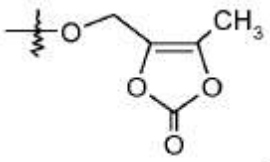


em que R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

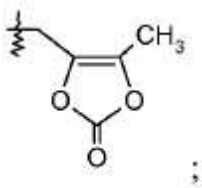
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzil, $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e



,

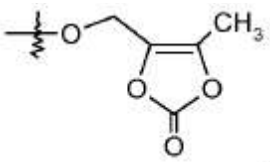
e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0054] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula Villa e VIIIb, R^2 H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OC(O)O-$ciclohexil, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e



;

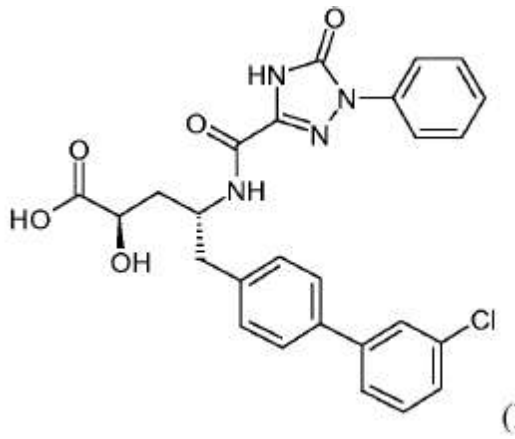
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, e



,

e R^7 é H.

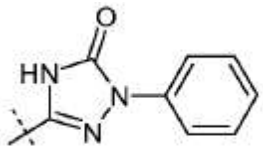
[0055] O composto ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanóico também é especificamente revelado na Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383, e é representado pela fórmula IX':



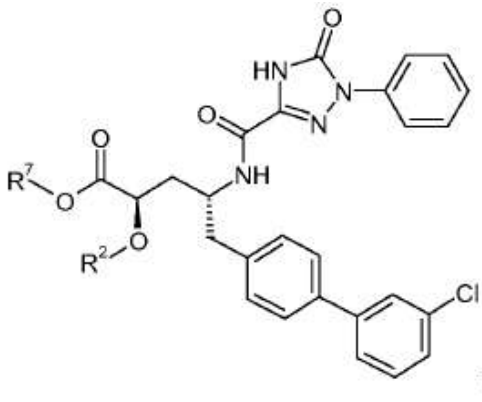
(IX')

[0056] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado como um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula IX'.

[0057] Outro aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula IX'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:

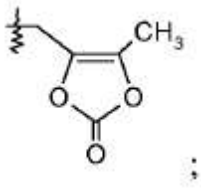


[0058] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula IX:



(IX)

em que R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

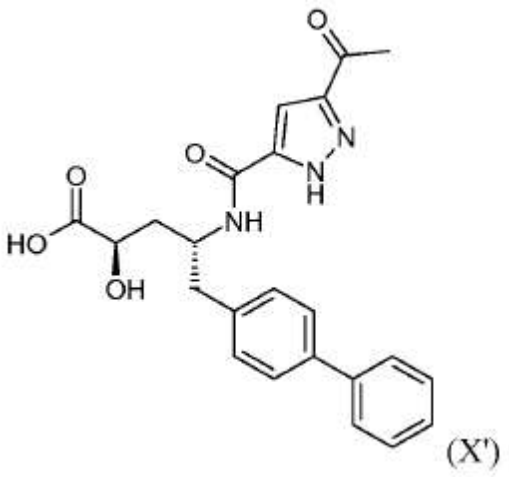


;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0059] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula IX, R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

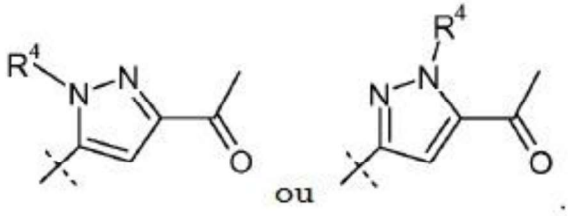
[0060] O composto ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-2-hidroxipentanóico também é especificamente revelado na Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383, e é representado pela fórmula X':



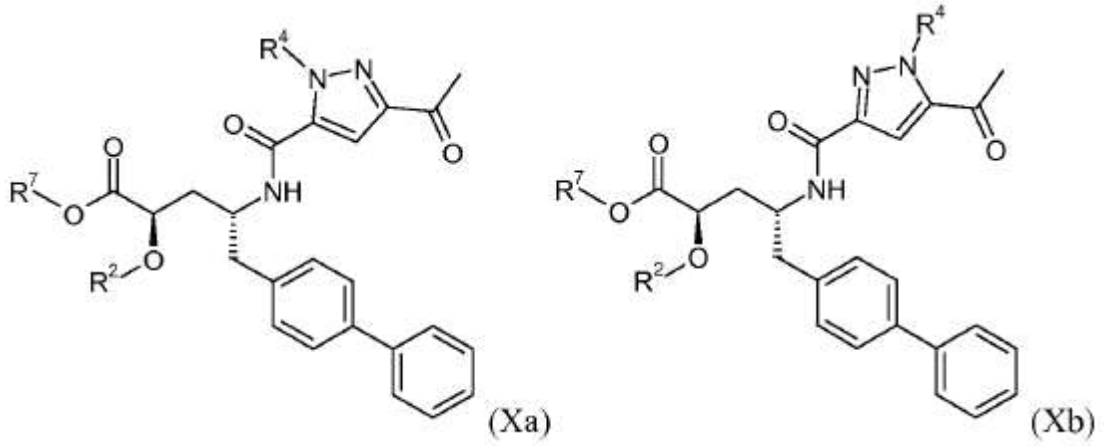
(X')

[0061] Em uma modalidade, esse composto é citado como a forma ativa e é administrado como um pró-fármaco, que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula X'. A Publicação de Patente U.S. N° 2012/0157383 também revelou os pró-fármacos de éster etílico, éster butílico, éster metoxietílico, medoxomil éster, éster mofetílico e éster metanossulfoniletílico do composto de fórmula X'.

[0062] Outro aspecto da invenção está relacionado a outros pró-fármacos do composto de fórmula X'. Esses pró-fármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é H, e X é:



[0063] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula Xa ou Xb:

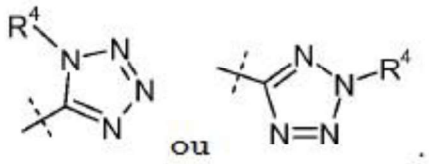


(Xa) (Xb)

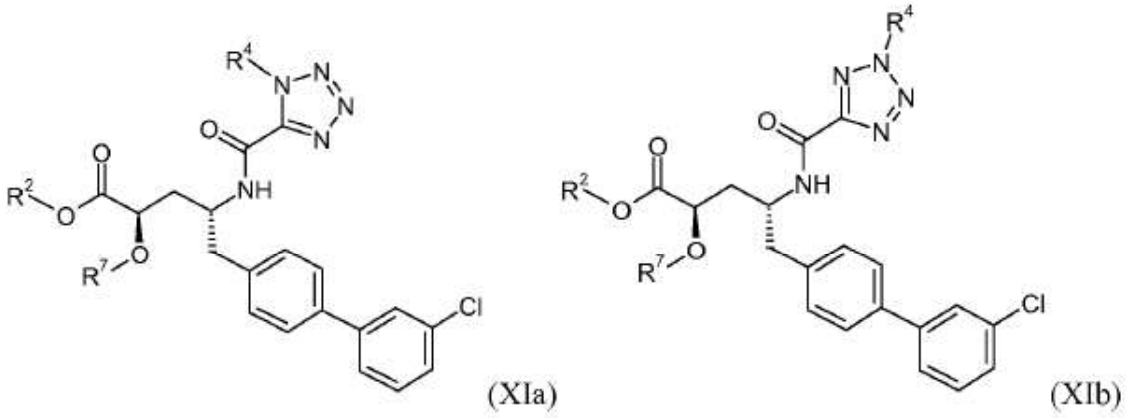
em que R^2 e R^4 são H e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e benzil; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é H e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$; e em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0064] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula Xa e Xb, R^2 é H, R^4 é $-CH_2-OP(O)(OH)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$. Em outra modalidade dos compostos de Fórmula Xa e Xb, R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$.

[0065] Outro aspecto da invenção está relacionado a um composto de fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



[0066] Em uma modalidade, esses compostos são representados pela fórmula XIa ou XIb:



em que R^2 e R^4 são H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e benzil; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é H e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$; e em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil; ou um

sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0067] Em uma modalidade particular dos compostos de Fórmula XIa e XIb, R^2, R^4 e R^7 são H. Em outra modalidade dos compostos de Fórmula XIa e XIb, R^2 e R^4 são H e R^7 é $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$.

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

[0068] Os compostos da invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando os métodos gerais seguintes, os procedimentos apresentados nos Exemplos, ou por utilização de outros métodos, reagentes e materiais de partida que são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Embora os procedimentos seguintes possam ilustrar uma modalidade particular da invenção, subentende-se que outras modalidades da invenção podem ser similarmente preparadas usando os mesmos métodos ou métodos similares ou por utilização de outros métodos, reagentes e materiais de partida conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Também será observado que quando são apresentadas condições de processo típicas ou preferidas (por exemplo, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões etc.), outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que estabelecido de forma diferente. Em alguns casos, reações foram realizadas em temperatura ambiente e nenhuma medição real da temperatura foi feita. Subentende-se que temperatura ambiente pode significar uma temperatura dentro da faixa comumente associada à temperatura ambiente em um ambiente laboratorial, e estará tipicamente na faixa de cerca de 18°C até cerca de 30°C. Em outros casos, as reações foram

realizadas em temperatura ambiente e a temperatura foi realmente medida e registrada. Embora as condições de reação ótimas irão tipicamente variar dependendo de vários parâmetros de reação como, por exemplo, os reagentes, solventes e quantidades particulares usadas, aqueles habilitados na técnica podem facilmente determinar condições de reação adequadas usando procedimentos de otimização de rotina.

[0069] Adicionalmente, como ficará evidente para aqueles habilitados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários ou desejados para evitar que certos grupos funcionais passem por reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular, bem como as condições e reagentes adequadas à proteção e desproteção desses grupos funcionais, são bem conhecidas na técnica. Grupos de proteção além daqueles ilustrados nos procedimentos aqui descritos podem ser usados, se desejado. Por exemplo, diversos grupos de proteção, e sua introdução e remoção, são descritos em T.W. Greene e G.M. Wuts, “Protecting Groups in Organic Synthesis”, 4ª Edição, Wiley, Nova York, 2006, e referências nele citadas.

[0070] Grupos de proteção de carbóxi são adequados para a prevenção de reações indesejadas em um grupo carbóxi, e exemplos incluem, sem limitação, metil, etil, *t*-butil, benzil (Bn), *p*-metoxibenzil (PMB), 9-fluorenilmetil (Fm), trimetilsilil (TMS), *t*-butildimetilsilil (TBDMS), difenilmetil (benzidril, DPM) e semelhantes. Grupos de proteção de amino são adequados para prevenção de reações indesejadas em um grupo amino, e exemplos incluem, sem

limitação, *t*-butoxicarbonil (BOC), tritil (Tr), benziloxicarbonil (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), formil, trimetilsilil (TMS), *t*-butildimetilsilil (TBDMS), e semelhantes.

[0071] Técnicas de desproteção e reagentes padronizados são usados para remover os grupos de proteção, e podem variar dependendo de qual grupo é usado. Por exemplo, hidróxido de sódio ou lítio é comumente usado quando o grupo de proteção de carbóxi é metil, um ácido como, por exemplo, TFA ou HCl (por exemplo, 4,0 M de HCl em 1,4-dioxano) é comumente usado quando o grupo de proteção de carbóxi é etil ou *t*-butil, e H_2/Pd/C pode ser usado quando o grupo de proteção de carbóxi é benzil. Um grupo de proteção de amino BOC pode ser removido usando um reagente ácido como, por exemplo, TFA em DCM ou HCl em 1,4-dioxano, enquanto um grupo de proteção de amino Cbz pode ser removido por emprego de condições de hidrogenação catalítica como, por exemplo, H_2 (1 atm) e Pd/C 10% em um solvente alcoólico ("H_2/Pd/C").

[0072] Grupos abandonadores são grupos funcionais ou átomos que podem ser deslocados por outro grupo funcional ou átomo em uma reação de substituição, por exemplo, uma reação de substituição nucleofílica. Apenas como exemplo, grupos abandonadores representativos incluem grupos de cloro, bromo e iodo; grupos de éster sulfônico, por exemplo, mesilato, tosilato, brosilato, nosilato e semelhantes; e grupos aciloxi, por exemplo, acetóxi, trifluoracetoxi e semelhantes.

[0073] Bases adequadas para uso nesses esquemas incluem, apenas como ilustração, e não limitação, carbonato

de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, trietilamina (Et_3N), piridina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolino, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, *t*-butóxido de potássio e hidretos de metal.

[0074] Diluentes ou solventes inertes adequados para uso nesses esquemas incluem, apenas como ilustração, e não limitação, tetrahidrofurano (THF), acetonitrila (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetila (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), clorofórmio ($CHCl_3$), tetracloreto de carbono (CCl_4), 1,4-dioxano, metanol, etanol, água, e semelhantes.

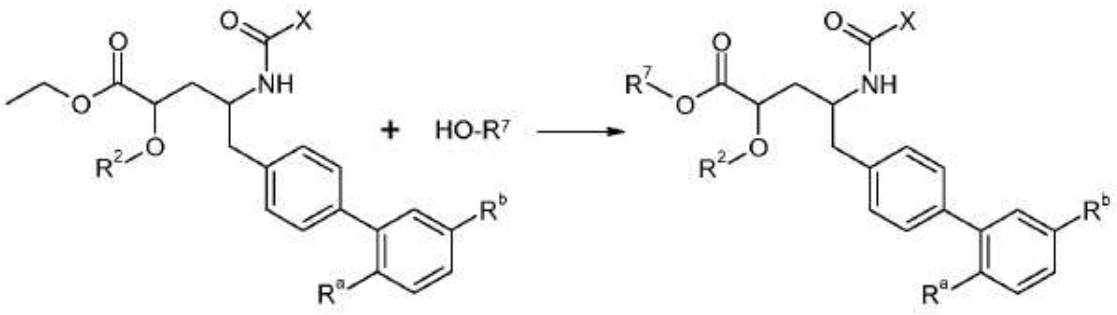
[0075] Reagentes de acoplamento de ácido carboxílico/amina adequados incluem hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP), hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfônio (PyBOP), hexafluorfosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), e semelhantes. As reações de acoplamento são realizadas em um diluente inerte na presença de uma base como, por exemplo, DIPEA, e são realizadas sob condições convencionais de formação de ligação amida.

[0076] Todas as reações são realizadas tipicamente em uma temperatura dentro da faixa de cerca de -78 C a 100°C, por exemplo, em temperatura ambiente. As reações podem ser monitoradas por uso de cromatografia de camada fina (TLC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC)

e/ou LCMS até o término. As reações podem estar completas em minutos, ou podem levar horas, tipicamente de 1-2 horas e até 48 horas. Após o término, a mistura ou produto de reação resultante pode ainda ser tratado a fim de obter o produto desejado. Por exemplo, a mistura ou produto de reação resultante pode ser submetido a um ou mais dos seguintes procedimentos: concentração ou divisão (por exemplo, entre EtOAc e água ou entre THF 5% em EtOAc e 1 M de ácido fosfórico); extração (por exemplo, com EtOAc, $CHCl_3$, DCM, clorofórmio); lavagem (por exemplo, com NaCl aquoso saturado, $NaHCO_3$ aquoso saturado, Na_2CO_3 (5%), $CHCl_3$ ou 1 M de NaOH); secagem (por exemplo, sobre $MgSO_4$, sobre Na_2SO_4, ou *in vacuo*); filtração; cristalização (por exemplo, por EtOAc e hexanos); sendo concentrado (por exemplo, *in vacuo*); e/ou purificação (por exemplo, cromatografia em sílica gel, cromatografia instantânea, HPLC preparativa, HPLC de fase reversa ou cristalização).

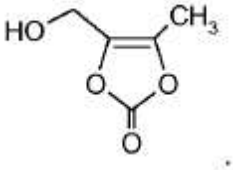
[0077] Apenas como ilustração, os compostos da invenção, bem como seus sais, podem ser preparados como mostrado nos Esquemas I-IV.

Esquema I

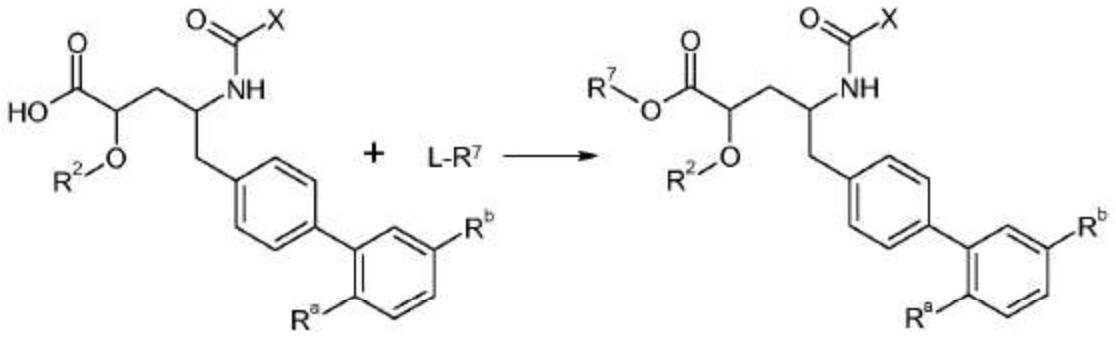


[0078] O Esquema I é uma reação de transesterificação. Geralmente, essa reação envolve a

reação do éster com calor, o álcool desejado (HO-R^7) e um catalisador ácido adequado, por exemplo, ácido clorídrico. Os álcoois HO-R^7 estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por metodologias que são conhecidas na técnica ou são aqui descritas. Compostos HO-R^7 exemplares include HO-CH_2CF_3, HO-$(CH_2)_2CF_3$, HO-$CH_2CF_2CH_3$, HO-$CH_2CF_2CF_3$, HO- $C(CH_3)(CF_3)_2$, HO-$CH(CH_2CH_3)CF_3$, HO-$CH(CH_3)CF_2CF_3$, álcool benzílico, e



Esquema II

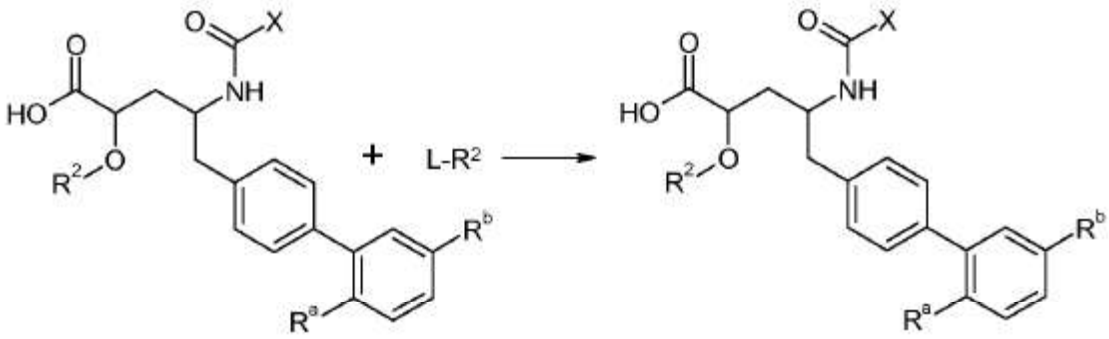


[0079] O Esquema II é uma reação de substituição nucleofílica, em que L é um grupo abandonador adequado. Geralmente, essa reação é realizada na presença de uma base adequada como, por exemplo, trietilamina, em um diluente ou solvente inerte adequado como, por exemplo, acetona. Os compostos L-R^7 estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por metodologias que são conhecidas na técnica ou são aqui descritas. Compostos L-R^7 exemplares incluem Br-$(CH_2)_2OH$, Br-$(CH_2)_3OH$, Br-$(CH_2)_2OCH_3$, Br-

$CH_2OC(O)CH_3$, Cl-$CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, Cl-$CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, Cl-$CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, Cl-$CH_2OC(O)O$-ciclohexil, éster clorometílico de ácido (*S*)-2-benziloxicarbonilamino-3-metil-butírico e éster clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

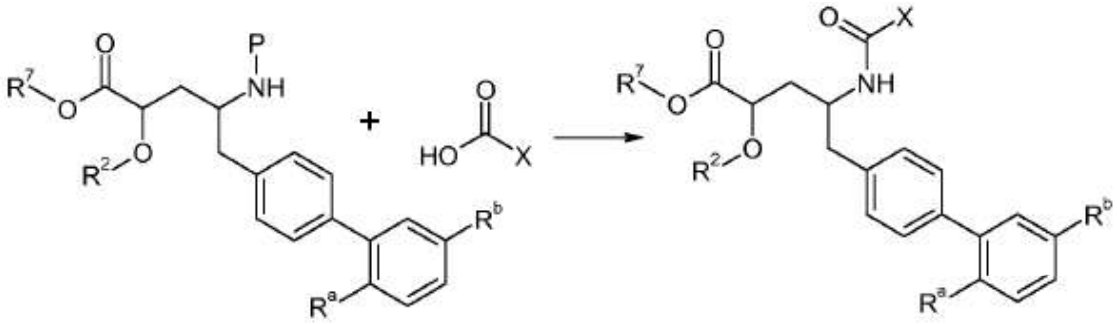
[0080] Alternativamente, no Esquema II, um álcool deve ser usado no lugar do L-R^7, por exemplo, HO-C_{2-4} alquileno-$N(CH_3)_2$, em uma reação de acoplamento usando HOBt e EDC.

Esquema III



[0081] O Esquema III é uma reação de substituição nucleofílica, em que L é um grupo abandonador adequado. Geralmente, essa reação é realizada na presença de uma base adequada como, por exemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, em um diluente ou solvente inerte adequado como, por exemplo, diclorometano. O L-R^2 composto está disponível comercialmente ou pode ser preparado por metodologias que são conhecidas na técnica ou são aqui descritas. Compostos L-R^2 exemplares incluem Cl-$C(O)$-CH_3, Cl-$C(O)$-$CH(CH_3)_2$ e Cl-$C(O)$-$CH_2CH(CH_3)_2$.

Esquema IV



[0082] O Esquema IV é uma reação de acoplamento, em que P é H ou um grupo de proteção de amino adequado. Quando P é um grupo de proteção de amino, o processo ainda compreende a desproteção do composto antes ou *in situ* com a etapa de acoplamento. Reagentes de acoplamento exemplares incluem HATU e HOBt com EDC. Geralmente, essas reações são realizadas na presença de uma base como, por exemplo, DIPEA ou 4-metilmorfolino, e um diluente ou solvente inerte como, por exemplo, DMF ou DMA. Os materiais de partida de ácido carboxílico são geralmente disponíveis comercialmente ou podem ser preparados usando procedimentos que são conhecidos na técnica.

[0083] Detalhes adicionais em relação às condições de reação específicas e a outros procedimentos para a preparação compostos representativos da invenção ou intermediários destes são descritos nos Exemplos apresentados abaixo.

UTILIDADE

[0084] Os compostos de fórmulas I'-III' e VII'-X' possuem atividade como inibidores de neprilisina, e espera-se que tenham utilidade terapêutica como inibidores de neprilisina. Espera-se que pró-fármacos desses compostos, uma vez metabolizados *in vivo*, tenham a mesma utilidade. Dessa forma, quando se discute a atividade dos compostos da

invenção, subentende-se que esses pró-fármacos têm a atividade esperada após metabolizados.

[0085] Ensaios exemplares incluem, apenas como ilustração e não limitação, ensaios que medem a inibição de NEP. Ensaios secundários úteis incluem ensaios para medir a inibição de ACE e inibição de aminopeptidase P (APP) (por exemplo, como descrito em Sulpizio *e cols.* (2005) *JPET* 315: 1.306-1.313). Um ensaio farmacodinâmico para avaliar as potências inibidoras *in vivo* para ACE e NEP em ratos anestesiados é descrito em Seymour *e cols.* (1985) *Hypertension* 7 (Supl. I): I-35-I-42 e Wigle *e cols.* (1992) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70: 1.525-1.528), em que a inibição de ACE é medida como a inibição percentual da resposta pressora de angiotensina I e a inibição de NEP é medida como saída urinária aumentada de guanosina-3',5'-monofosfato cíclica (cGMP).

[0086] Há também muitos ensaios *in vivo* que podem ser usados. O modelo em rato espontaneamente hipertensivo consciente (SHR) é um modelo de hipertensão renina-dependente. Veja, por exemplo, Intengan *e cols.* (1999) *Circulation* 100 (22): 2.267-2.275 e Badyal *e cols.* (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35: 349-362. O modelo de sal de acetato de desoxicorticosterona em ratos conscientes (DOCA-sal) é um modelo de hipertensão volume-dependente que é útil para medição da atividade de NEP. Veja, por exemplo, Trapani *e cols.* (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14: 419-424, Intengan *e cols.* (1999) *Hypertension* 34(4): 907-913, e Badyal *e cols.* (2003) *supra*). O modelo de DOCA-sal é particularmente útil para avaliação da habilidade de um composto de teste para reduzir a pressão sangüínea, bem

como para medir a habilidade de um composto de teste para evitar ou retardar uma elevação na pressão sangüínea. O modelo hipertensivo em ratos sensível ao sal de Dahl (DSS) é um modelo de hipertensão que é sensível ao sal da dieta (NaCl), e é descrito, por exemplo, em Rapp (1982) *Hypertension* 4: 753-763. O modelo de hipertensão arterial pulmonar por monocrotalina em ratos descrito, por exemplo, em Kato *e cols.* (2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1): 18-23, é um previsor confiável de eficácia clínica para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar. Modelos animais de insuficiência cardíaca incluem o modelo em ratos de DSS para insuficiência cardíaca e o modelo de fístula aortocava (*shunt* AV), esse último descrito, por exemplo, em Norling *e cols.* (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7: 1.038-1.044. Outros modelos animais, por exemplo, os testes de placa quente, de retirada da cauda (*tail-flick*) e de formalina, podem ser usados para medir as propriedades analgésicas de um composto, bem como o modelo de dor neuropática por ligação do nervo espinhal (SNL). Veja, por exemplo, Malmberg *e cols.* (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15. Outras propriedades e utilidades dos compostos podem ser demonstradas com o uso de vários ensaios *in vitro* e *in vivo* bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

[0087] Espera-se que os compostos da invenção sejam úteis para o tratamento e/ou prevenção de condições médicas responsivas à inibição de NEP. Dessa forma, espera-se que pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que é tratado por inibição da enzima NEP ou por aumento dos níveis de seus substratos peptídicos possam ser tratados

por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Por exemplo, por inibição de NEP, espera-se que o composto potencialize os efeitos biológicos de peptídeos endógenos que são metabolizados por NEP, por exemplo, os peptídeos natriuréticos, bombesina, bradicininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, substância P e peptídeo intestinal vasoativo. Dessa forma, espera-se que os compostos tenham outras ações fisiológicas, por exemplo, nos sistemas renal, nervoso central, reprodutivo e gastrintestinal.

Doenças cardiovasculares

[0088] Por potencialização dos efeitos de peptídeos vasoativos como os peptídeos natriuréticos e bradicinina, espera-se que os compostos da invenção encontrem utilidade no tratamento e/ou prevenção de condições médicas como, por exemplo, doenças cardiovasculares. Veja, por exemplo, Roques *e cols.* (1993) *Pharmacol. Rev.* 45: 87-146 e Dempsey *e cols.* (2009) *Amer. J. of Pathology* 174 (3): 782-796. Doenças cardiovasculares de interesse particular incluem hipertensão e insuficiência cardíaca. Hipertensão inclui, apenas como ilustração, e não limitação: hipertensão primária, que é também denominada hipertensão essencial ou hipertensão idiopática; hipertensão secundária; hipertensão com doença renal associada; hipertensão severa com ou sem doença renal associada; hipertensão pulmonar, incluindo hipertensão arterial pulmonar; e hipertensão resistente. Insuficiência cardíaca inclui, apenas como ilustração, e não limitação: insuficiência cardíaca congestiva; insuficiência cardíaca aguda; insuficiência cardíaca crônica, por exemplo, com fração de ejeção ventricular

esquerda reduzida (também denominada insuficiência cardíaca sistólica) ou com fração de ejeção ventricular esquerda preservada (também denominada insuficiência cardíaca diastólica); e insuficiência cardíaca aguda e crônica descompensada, com ou sem doença renal associada. Dessa forma, uma modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de hipertensão, particularmente hipertensão primária ou hipertensão arterial pulmonar, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[0089] Para o tratamento de hipertensão primária, a quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente a quantidade que é suficiente para reduzir a pressão arterial do paciente. Isso incluiria tanto hipertensão leve a moderada quanto hipertensão severa. Quando usado para tratar hipertensão, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos como, por exemplo, antagonistas da aldosterona, inibidores da enzima conversora de angiotensina e inibidores de ação dupla da enzima conversora de angiotensina/neprilisina, ativadores e estimuladores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), vacinas de angiotensina-II, agentes antidiabéticos, agentes antilipêmicos, agentes antitrombóticos, antagonistas do receptor AT_1 e inibidores de ação dupla antagonista do receptor AT_1/neprilisina, antagonistas do receptor β_1-adrenérgico, antagonista do receptor β-adrenérgico/antagonistas do receptor α1 de ação dupla, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores da enzima conversora de endotelina, inibidores de neprilisina, peptídeos

natriuréticos e seus análogos, antagonistas do receptor de depuração do peptídeo natriurético, doadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatórios não esteroidais, inibidores da fosfodiesterase (especificamente inibidores de PDE-V), agonistas do receptor de prostaglandina, inibidores de renina, estimuladores e ativadores solúveis da guanilato ciclase, e combinações destes. Em uma modalidade particular da invenção, um composto da invenção é combinado com um antagonista do receptor AT_1, um bloqueador do canal de cálcio, um diurético, ou uma combinação destes, e usado para tratar hipertensão primária. Em outra modalidade particular da invenção, um composto da invenção é combinado com um antagonista do receptor AT_1, e usado para tratar hipertensão com doença renal associada.

[0090] Para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, a quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente a quantidade que é suficiente para reduzir a resistência vascular pulmonar. Outro objetivo da terapia é aumentar a capacidade de exercício de um paciente. Por exemplo, em um ambiente clínico, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser a quantidade que aumenta a habilidade de um paciente para caminhar confortavelmente por um período de 6 minutos (cobrindo uma distância de aproximadamente 20-40 metros). Quando usado para tratar hipertensão arterial pulmonar, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos como, por exemplo, antagonistas do receptor α-adrenérgico, antagonistas do receptor β_1-adrenérgico, agonistas do receptor β_2-adrenérgico, inibidores da enzima conversora de

angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores de PDE-V, análogos da prostaglandina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, e combinações destes. Em uma modalidade particular da invenção, um composto da invenção é combinado com um inibidor de PDE-V ou um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e usado para tratar hipertensão arterial pulmonar.

[0091] Outra modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de insuficiência cardíaca, em particular insuficiência cardíaca congestiva (incluindo insuficiência cardíaca congestiva tanto sistólica quanto diastólica) que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Tipicamente, a quantidade terapeuticamente eficaz é a quantidade que é suficiente para reduzir a pressão sangüínea e/ou melhorar as funções renais. Em um ambiente clínico, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser a quantidade que é suficiente para melhorar a hemodinâmica cardíaca como, por exemplo, redução na pressão capilar, pressão atrial direita, pressão de enchimento e resistência vascular. Em uma modalidade, o composto é administrado como uma forma de dosagem intravenosa. Quando usado para tratar insuficiência cardíaca, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos como, por exemplo, antagonistas do receptor de adenosina, degradadores do produto final da glicação avançada, antagonistas da aldosterona, antagonistas do receptor AT_1, antagonistas do receptor β_1-adrenérgico, antagonista do receptor β-

adrenérgico/antagonistas do receptor α1 de ação dupla, inibidores de quimase, digoxina, diuréticos, inibidores da enzima conversora de endotelina (ECE), antagonistas do receptor de endotelina, peptídeos natriuréticos e seus análogos, antagonistas do receptor de depuração do peptídeo natriurético, doadores de óxido nítrico, análogos da prostaglandina, inibidores de PDE-V, ativadores e estimuladores da guanilato ciclase solúvel e antagonistas do receptor de vasopressina. Em uma modalidade particular da invenção, um composto da invenção é combinado com um antagonista da aldosterona, um antagonista do receptor β_1-adrenérgico, um antagonista do receptor AT_1, ou um diurético, e usado para tratar insuficiência cardíaca congestiva.

Diarréia

[0092] Como inibidores de NEP, espera-se que os compostos da invenção inibam a degradação de encefalinas endógenas e, dessa forma, esses compostos também podem encontrar utilidade para o tratamento de diarréia, incluindo diarréia infecciosa e secretora/aquosa. Veja, por exemplo, Baumer *e cols.* (1992) *Gut* 33: 753-758; Farthing (2006) *Digestive Diseases* 24: 47-58; e Marcais-Collado (1987) *Eur. J. Pharmacol.* 144 (2): 125-132. Quando usados para tratar diarréia, os compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais agentes antidiarréicos adicionais.

Doenças renais

[0093] Por potencialização dos efeitos de peptídeos vasoativos como os peptídeos natriuréticos e bradicinina, espera-se que os compostos da invenção melhorem a função

renal (veja Chen *e cols.* (1999) *Circulation* 100: 2.443-2.448; Lipkin *e cols.* (1997) *Kidney Int.* 52: 792-801; e Dussaule *e cols.* (1993) *Clin. Sci.* 84: 31-39) e encontrem utilidade no tratamento e/ou prevenção de doenças renais. Doenças renais de interesse particular incluem nefropatia diabética, doença renal crônica, proteinúria e particularmente lesão renal aguda ou insuficiência renal aguda (veja Sharkovska *e cols.* (2011) *Clin. Lab.* 57: 507-515 e Newaz *e cols.* (2010) *Renal Failure* 32: 384-390). Quando usado para tratar doença renal, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos como, por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor AT_1 e diuréticos.

Terapia preventiva

[0094] Por potencialização dos efeitos dos peptídeos natriuréticos, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis em terapia preventiva, em função dos efeitos anti-hipertróficos e antifibróticos dos peptídeos natriuréticos (veja Potter *e cols.* (2009) *Handbook of Experimental Pharmacology* 191: 341-366), por exemplo, na prevenção da progressão de insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio, prevenção de reestenose arterial após angioplastia, prevenção de espessamento das paredes do vaso sangüíneo após operações vasculares, prevenção de aterosclerose e prevenção de angiopatia diabética

Terapia preventiva

[0095] Por potencialização dos efeitos dos peptídeos natriuréticos, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis em terapia preventiva, em função

dos efeitos anti-hipertróficos e antifibróticos dos peptídeos natriuréticos (veja Potter *e cols.* (2009) *Handbook of Experimental Pharmacology* 191: 341-366), por exemplo, na prevenção da progressão de insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio, prevenção de reestenose arterial após angioplastia, prevenção de espessamento das paredes do vaso sangüíneo após operações vasculares, prevenção de aterosclerose e prevenção de angiopatia diabética.

Glaucoma

[0096] Por potencialização dos efeitos dos peptídeos natriuréticos, espera-se que os compostos da invenção sejam úteis para tratar glaucoma. Veja, por exemplo, Diestelhorst *e cols.* (1989) *International Oftalmology* 12: 99-101. Quando usados para tratar glaucoma, os compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais agentes antiglaucoma adicionais.

Alívio da dor

[0097] Como inibidores de NEP, espera-se que os compostos da invenção inibam a degradação de encefalinas endógenas e, dessa forma, esses compostos também podem encontrar utilidade como analgésicos. Veja, por exemplo, Roques *e cols.* (1980) *Nature* 288: 286-288 e Thanawala *e cols.* (2008) *Current Drug Targets* 9: 887-894. Quando usados para tratar dor, os compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais fármacos antinociceptivos adicionais como, por exemplo, inibidores da aminopeptidase N ou da dipeptidil peptidase III, agentes antiinflamatórios não esteroidais, inibidores da recaptação de monoamina, relaxantes musculares, NMDA receptor antagonistas,

agonistas do receptor opióide, agonistas do receptor de serotonina 5-HT_{1D}, e antidepressivos tricíclicos.

Outras utilidades

[0098] Em função de suas propriedades de inibição de NEP, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis como agentes antitussígenos, bem como encontrem utilidade no tratamento de hipertensão portal associada à cirrose hepática (veja Sansoe *e cols.* (2005) *J. Hepatol.* 43: 791- 798), câncer (veja Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53: 360-365), depressão (veja Noble *e cols.* (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11: 145-159), distúrbios menstruais, trabalho de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, endometriose, distúrbios reprodutivos (por exemplo, infertilidade masculina e feminina, síndrome ovariana policística, falha da implantação) e disfunção sexual masculina e feminina, incluindo disfunção erétil masculina e distúrbio de excitação sexual feminina. Mais especificamente, espera-se que os compostos da invenção sejam úteis no tratamento de sexual disfunção feminina (veja Pryde *e cols.* (2006) *J. Med. Chem.* 49: 4.409-4.424), que é freqüentemente definida como uma dificuldade ou incapacidade de uma paciente feminina em encontrar satisfação na expressão sexual. Isso cobre diversos distúrbios sexuais femininos incluindo, apenas como ilustração, e não limitação, distúrbio de desejo sexual hipoativo, distúrbio de excitação sexual, distúrbio orgásmico e distúrbio de dor sexual. Quando usados para tratar esses distúrbios, especialmente disfunção sexual feminina, os compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais dos seguintes agentes secundários: inibidores de

PDE-V, agonistas de dopamina, agonistas e/ou antagonistas de receptor de estrogênio, androgênios e estrogênios. Em função de suas propriedades de inibição de NEP, espera-se também que os compostos da invenção tenham propriedades antiinflamatórias, e espera-se que tenham utilidade como tal, particularmente quando usados em combinação com estatinas.

[0099] Estudos recentes sugerem que NEP participa da regulação da função nervosa no diabetes deficiente em insulina e obesidade induzida por dieta (Coppey *e cols.* (2011) *Neuropharmacology* 60: 259-266). Portanto, em função de suas propriedades de inibição de NEP, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis no fornecimento de proteção de déficit nervoso causado por diabetes ou obesidade induzida por dieta.

[00100] A quantidade do composto da invenção administrada por dose ou a quantidade total administrada por dia pode ser predeterminada ou pode ser determinada com base no paciente individual levando em conta diversos fatores, incluindo a natureza e severidade da condição do paciente, a condição que está sendo tratada, a idade, peso e saúde geral do paciente, a tolerância do paciente ao agente ativo, a via de administração, considerações farmacológicas como, por exemplo, a atividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e de toxicologia do composto e quaisquer agentes secundários que estão sendo administrados, e semelhantes. O tratamento de um paciente que sofre de uma doença ou condição médica (por exemplo, hipertensão) pode começar com uma dosagem predeterminada ou uma dosagem determinada pelo médico responsável pelo

tratamento, e continuará por um período de tempo necessário para evitar, melhorar, suprimir ou aliviar os sintomas da doença ou condição médica. Pacientes submetidos a esse tratamento tipicamente serão monitorados rotineiramente para determinar a eficácia da terapia. Por exemplo, no tratamento de hipertensão, as medições da pressão sangüínea podem ser usadas para determinar a eficácia do tratamento. Indicadores similares para outras doenças e condições aqui descritas são bem conhecidos e são facilmente disponíveis ao médico responsável pelo tratamento. O monitoramento contínuo pelo médico irá assegurar que a quantidade do composto da invenção será administrada em certo tempo, bem como facilitará a determinação da duração do tratamento. Isso é de valor particular quando agentes secundários também estão sendo administrados, na medida em que sua seleção, dosagem e duração da terapia também podem necessitar de ajuste. Dessa forma, o regime de tratamento e a posologia da dosagem podem ser ajustados ao longo da evolução da terapia, de tal modo que a menor quantidade de agente ativo que exibe a eficácia desejada seja administrada e, além disso, que a administração seja continuada apenas desde que seja necessária para tratar com sucesso a doença ou condição médica.

Ferramentas de pesquisa

[00101] Como os compostos da invenção são metabolizados *in vivo* em compostos que possuem atividade como inibidores de neprilisina, eles também são úteis como ferramentas de pesquisa para investigação ou estudo de sistemas ou amostras biológicas que possuem uma enzima NEP, por exemplo, para estudar doenças nas quais a enzima NEP ou

seus substratos peptídicos têm participação. Conseqüentemente, um aspecto da invenção está relacionado a um método de utilização de um composto da invenção como uma ferramenta de pesquisa, que compreende a realização de um ensaio biológico usando um composto da invenção. Qualquer sistema ou amostra biológica adequada que possua uma enzima NEP pode ser empregado nesses estudos que podem ser realizados *in vitro* ou *in vivo*. Sistemas ou amostras biológicas representativas adequadas para esses estudos incluem, sem limitação, células, extratos celulares, membranas plasmáticas, amostras de tecido, órgãos isolados, mamíferos (por exemplo, camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, coelhos, cães, porcos, humanos, e assim por diante), e semelhantes, com mamíferos sendo de interesse particular. Em uma modalidade particular da invenção, a atividade da enzima NEP em um mamífero é inibida por administração de uma quantidade inibidora de NEP de um composto da invenção. Esses compostos da invenção também podem ser usados como ferramentas de pesquisa por realização de ensaios biológicos usando esses compostos.

[00102] Quando usado como uma ferramenta de pesquisa, um sistema ou amostra biológica que compreende uma enzima NEP é tipicamente colocado em contato com uma quantidade inibidora da enzima NEP de um composto da invenção. Após o sistema ou amostra biológica ser exposto ao composto, os efeitos de inibição da enzima NEP são determinados com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais, por exemplo, por medição da ligação de receptor em um ensaio de ligação ou medição das alterações mediadas por ligante em um ensaio funcional. A exposição

engloba o contato de células ou tecido com o composto, a administração do composto a um mamífero, por exemplo, por administração i.p., v.o., i.v., s.c ou inalada, e assim por diante. Essa etapa de determinação pode envolver a medição de uma resposta (uma análise quantitativa) ou pode envolver a produção de uma observação (uma análise qualitativa). A medição de uma resposta envolve, por exemplo, a determinação dos efeitos do composto sobre o sistema ou amostra biológica com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais, por exemplo, ensaios da atividade da enzima e medição das alterações mediadas pelo substrato ou produto da enzima em ensaios funcionais. Os resultados do ensaio podem ser usados para determinar o nível de atividade, bem como a quantidade do composto necessária para obter o resultado desejado, ou seja, uma quantidade inibidora da enzima NEP. Tipicamente, a etapa de determinação envolverá a determinação dos efeitos de inibição da enzima NEP.

[00103] Adicionalmente, os compostos da invenção podem ser usados como ferramentas de pesquisa para avaliação de outros compostos químicos e, dessa forma, também são úteis em ensaios de avaliação para descobrir, por exemplo, novos compostos que possuem atividade de inibição de NEP. Dessa forma, outro aspecto da invenção está relacionado a um método de avaliação de um composto de teste em um ensaio biológico, que compreende: (a) realização de um ensaio biológico com um composto de teste para fornecer um primeiro valor de ensaio; (b) realização do ensaio biológico com um composto da invenção para fornecer um segundo valor de ensaio; em que a etapa (a) é realizada antes, depois ou concomitantemente com a etapa

(b); e (c) comparação do primeiro valor de ensaio da etapa (a) com o segundo valor de ensaio da etapa (b). Ensaios biológicos exemplares incluem um ensaio de inibição da enzima NEP. Dessa forma, os compostos da invenção são usados como padrões em um ensaio para permitir a comparação dos resultados obtidos com um composto de teste e com o composto da invenção para identificar aqueles compostos de teste que possuem atividade aproximadamente igual ou superior, se houver. Por exemplo, os dados de pK_i para um composto de teste ou para um grupo de compostos de teste são comparados com os dados de pK_i para um composto da invenção para identificar aqueles compostos de teste que possuem as propriedades desejadas, por exemplo, compostos de teste que possuem um valor de pK_i aproximadamente igual ou superior ao composto da invenção, se houver. Esse aspecto da invenção inclui, como modalidades separadas, tanto a geração de dados de comparação (usando os ensaios apropriados) quanto a análise de dados de teste para identificar compostos de teste de interesse.

[00104] Ainda outro aspecto da invenção está relacionado a um método de estudo de um sistema ou amostra biológica que compreende uma enzima NEP, o método compreendendo: (a) o contato do sistema ou amostra biológica com um composto da invenção; e (b) determinação dos efeitos causados pelo composto sobre o sistema ou amostra biológica.

COMPOSIÇÕES E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

[00105] Os compostos da invenção são tipicamente administrados a um paciente na forma de uma composição ou formulação farmacêutica. Essas composições farmacêuticas

podem ser administradas ao paciente por qualquer via de administração aceitável incluindo, sem limitação, modos de administração oral, retal, vaginal, nasal, inalada, tópica (incluindo transdérmica), ocular e parenteral. Além disso, os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo, oralmente, em múltiplas doses por dia (por exemplo, duas, três ou quatro vezes ao dia), em uma dose diária única ou em uma dose única semanalmente. Será subentendido que qualquer forma dos compostos da invenção (ou seja, base livre, ácido livre, sal farmaceuticamente aceitável, solvato etc.) que seja adequada para o modo de administração particular pode ser usada nas composições farmacêuticas aqui discutidas.

[00106] Conseqüentemente, em uma modalidade, a invenção está relacionada a uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção. As composições podem conter outros agentes terapêuticos e/ou de formulação, se desejado. Quando se discutem as composições, o "composto da invenção" também pode ser aqui denominado "agente ativo" para distingui-lo de outros componentes da formulação, por exemplo, do veículo. Dessa forma, subentende-se que o termo "agente ativo" inclui compostos de fórmula I, além de sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e pró-fármacos daquele composto.

[00107] As composições farmacêuticas da invenção tipicamente contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão, no entanto, que uma composição farmacêutica pode conter mais do que uma quantidade terapeuticamente

eficaz, por exemplo, em composições a granel, ou menos do que uma quantidade terapeuticamente eficaz, ou seja, doses unitárias individuais planejadas para administração múltipla para obter uma quantidade terapeuticamente eficaz. Tipicamente, a composição conterá de cerca de 0,01-95% do peso de agente ativo, incluindo, de cerca de 0,01-30% do peso, por exemplo, de cerca de 0,01-10% do peso, com a quantidade real dependendo da própria formulação, da via de administração, da freqüência de dosagem, e assim por diante. Em uma modalidade, uma composição adequada para uma forma de dosagem oral, por exemplo, pode conter cerca de 5-70% do peso ou de cerca de 10-60% do peso de agente ativo.

[00108] Qualquer veículo ou excipiente convencional pode ser usado nas composições farmacêuticas da invenção. A escolha de um veículo ou excipiente em particular, ou de combinações de veículos ou excipientes, dependerá do modo de administração usado para tratar um paciente ou do tipo de condição médica ou estado de doença em particular. A esse respeito, a preparação de uma composição adequada para um modo de administração particular faz parte do escopo daqueles habilitados nas técnicas farmacêuticas. Adicionalmente, veículos ou excipientes usados nessas composições estão disponíveis comercialmente. Apenas como ilustração adicional, técnicas convencionais de formulação são descritas em “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, 20ª Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000); e H.C. Ansel *e cols.*, “Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”, 7ª Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

[00109] Exemplos representativos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, os seguintes: açúcares, por exemplo, lactose, glicose e sacarose; amidos, por exemplo, amido de milho e amido de batata; celulose, por exemplo, celulose microcristalina, e seus derivados, por exemplo, carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, por exemplo, manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafroa, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, por exemplo, propileno glicol; polióis, por exemplo, glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, por exemplo, oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento, por exemplo, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções de tampão fosfato; gases propelentes comprimidos, por exemplo, clorofluorcarbonos e hidrofluorcarbonos; e outras substâncias atóxicas compatíveis empregadas em composições farmacêuticas.

[00110] As composições farmacêuticas são tipicamente preparadas por misturação ou combinação cuidadosa e íntima do agente ativo com um veículo farmaceuticamente aceitável e um ou mais ingredientes opcionais. A mistura uniformemente misturada resultante pode então ser modelada ou carregada em comprimidos, cápsulas, pílulas, frascos, cartuchos, dispensadores e semelhantes com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais.

[00111] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são adequadas para administração oral. Composições adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, comprimidos, pílulas, losangos, sachês, drágeas, pós, grânulos; soluções ou suspensões em um líquido aquoso ou não aquoso; emulsões líquidas óleo-em-água ou água-em-óleo; elixires ou xaropes; e semelhantes; cada um contendo uma quantidade predeterminada do agente ativo.

[00112] Quando destinada à administração oral em uma forma de dosagem sólida (cápsulas, comprimidos, pílulas e semelhantes), a composição tipicamente compreenderá o agente ativo e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, citrato de sódio ou fosfato dicálcico. As formas de dosagem sólidas também podem compreender: enchimentos ou extensores, por exemplo, amidos, celulose microcristalina, lactose, sacarose, glicose, manitol, e/ou ácido silícico; aglutinantes, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; umectantes, por exemplo, glicerol; agentes desintegrantes, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e/ou carbonato de sódio; agentes de retardo de solução, por exemplo, parafina; aceleradores da absorção, por exemplo, compostos de amônio quaternário; agentes umidificantes, por exemplo, álcool cetílico e/ou monoestearato de glicerol; absorventes, por exemplo, caulim e/ou argila de bentonita; lubrificantes, por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de

sódio, e/ou misturas destes; agentes corantes; e agentes de tamponamento.

[00113] Agentes de liberação, agentes umidificantes, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições farmacêuticas. Agentes de revestimento exemplares para comprimidos, cápsulas, pílulas e semelhantes, incluem aqueles usados para revestimentos entéricos, por exemplo, acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinila, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de éster de ácido metacrílico-ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulose, carboximetil etil celulose, acetato succinato de hidroxipropil metil celulose, e semelhantes. Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes hidrossolúveis, por exemplo, ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio e semelhantes; antioxidantes lipossolúveis, por exemplo, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, e semelhantes; e agentes quelantes de metal, por exemplo, ácido cítrico, etilenodiamina tetraacético ácido, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e semelhantes.

[00114] As composições também podem ser formuladas para fornecer liberação lenta ou controlada do agente ativo usando, apenas como exemplo, hidroxipropil metil celulose em proporções variáveis ou outras matrizes de polímero, lipossomos e/ou microesferas. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção podem conter agentes

opacificantes e podem ser formuladas de modo a liberarem somente o agente ativo ou, preferencialmente em certa porção do trato gastrintestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições combinadas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O agente ativo também pode estar em forma microencapsulada, opcionalmente com um ou mais dos excipientes descritos acima.

[00115] Formas de dosagem líquida adequadas para administração oral incluem, apenas como ilustração, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. As formas de dosagem líquida tipicamente compreendem o agente ativo e um diluente inerte como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, por exemplo, álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (por exemplo, óleo de semente de algodão, de amendoim, de milho, de germe, azeite de oliva, óleo de rícino e óleo de gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes. Suspensões podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas destes.

[00116] Quando destinadas à administração oral, as composições farmacêuticas da invenção podem ser embaladas em uma forma de dosagem unitária. O termo “forma de dosagem

unitária” se refere a uma unidade fisicamente distinta adequada para dosagem de um paciente, ou seja, cada unidade contém uma quantidade predeterminada do agente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado isoladamente ou em combinação com uma ou mais unidades adicionais. Por exemplo, essas formas de dosagem unitária podem ser cápsulas, comprimidos, pílulas e semelhantes.

[00117] Em outra modalidade, as composições da invenção são adequadas para administração inalada, e tipicamente estarão na forma de um aerossol ou um pó. Essas composições são geralmente administradas usando dispositivos de liberação bem conhecidos, por exemplo, um nebulizador, inalador de pó seco ou dosimetrado. Dispositivos nebulizadores produzem uma corrente de ar em alta velocidade que faz com que a composição se vaporize como uma névoa que é conduzida para dentro do trato respiratório de um paciente. Uma formulação para nebulizador exemplar compreende o agente ativo dissolvido em um veículo para formar uma solução, ou micronizada e combinada com um veículo para formar uma suspensão de partículas micronizadas de tamanho respirável. Inaladores de pó seco administram o agente ativo como um pó que flui livremente que é disperso uma corrente de ar do paciente durante a inspiração. Uma formulação de pó seco exemplar compreende o agente ativo misturado a seco com um excipiente como, por exemplo, lactose, amido, manitol, dextrose, ácido polilático, polilactida-coglicolida, e combinações destes. Inaladores dosimetrado descarregam uma quantidade metrificada do agente ativo usando gás propelente comprimido. Uma formulação dosimetrada exemplar

compreende uma solução ou suspensão do agente ativo em um propelente liquefeito, por exemplo, um clorofluorcarbono ou hidrofluoralcano. Componentes opcionais dessas formulações incluem co-solventes, por exemplo, etanol ou pentano, e tensoativos, por exemplo, sorbitano trioleato, ácido oléico, lecitina, glicerina e lauril sulfato de sódio. Essas composições são tipicamente preparadas por adição de hidrofluoralcano resfriado ou pressurizado a um recipiente adequado que contém o agente ativo, etanol (se presente) e o tensoativo (se presente). Para preparar uma suspensão, o agente ativo é micronizado e então combinado com o propelente. Alternativamente, uma formulação em suspensão pode ser preparada por secagem por vaporização de um revestimento de tensoativo em partículas micronizadas do agente ativo. A formulação é então carregada em um frasco de aerossol, que forma uma porção do inalador.

[00118] Os compostos da invenção também podem ser administrados parenteralmente (por exemplo, por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal). Para essa administração, o agente ativo é fornecido em uma solução, suspensão ou emulsão estéril. Solventes exemplares para preparação dessas formulações incluem água, solução salina, álcoois de baixo peso molecular como, por exemplo, propileno glicol, polietileno glicol, óleos, gelatina, ésteres de ácido graxo como, por exemplo, oleato de etila, e semelhantes. As formulações parenterais também podem conter um ou mais antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes umidificantes, emulsificantes e agentes dispersantes. Tensoativos, agentes estabilizantes adicionais ou agentes de ajuste do pH

(ácidos, bases ou tampões) e antioxidantes são particularmente úteis para fornecer estabilidade à formulação, por exemplo, para minimizar ou evitar a hidrólise de ligações éster e amida que podem estar presentes no composto. Essas formulações podem ser tornadas estéreis pelo uso de um meio injetável estéril, um agente de esterilização, filtração, irradiação ou aquecimento. Em uma modalidade particular, a formulação parenteral compreende uma solução aquosa de ciclodextrina como o veículo farmaceuticamente aceitável. Ciclodextrinas adequadas incluem moléculas cíclicas que contêm seis ou mais unidades de α-D-glicopiranose ligadas nas posições 1,4 por ligações como em amilase, β-ciclodextrina ou ciclohepta-amilose. Ciclodextrinas exemplares incluem derivados de ciclodextrina como, por exemplo, ciclodextrinas de hidroxipropil e sulfobutil éter como, por exemplo, hidroxipropil-β-ciclodextrina e sulfobutil éter β-ciclodextrina. Tampões exemplares para essas formulações incluem tampões à base de ácido carboxílico como, por exemplo, soluções de tampão de citrato, lactato e maleato.

[00119] Os compostos da invenção também podem ser administrados por via transdérmica usando sistemas e excipientes de liberação transdérmica conhecidos. Por exemplo, o composto pode ser misturado com intensificadores da permeação, por exemplo, propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, azacicloalcan-2-onas e semelhantes, e incorporado em um emplastro ou sistema de liberação similar. Excipientes adicionais, incluindo agentes gelificantes, emulsificantes e tampões, podem ser usados nessas composições transdérmicas, se desejado.

Agentes secundários

[00120] Os compostos da invenção podem ser úteis como o único tratamento de uma doença ou podem ser combinados com um ou mais agentes terapêuticos adicionais a fim de obter o efeito terapêutico desejado. Dessa forma, em uma modalidade, as composições farmacêuticas da invenção contêm outros fármacos que são co-administrados com um composto da invenção. Por exemplo, a composição pode ainda compreender um ou mais fármacos (também denominados "agentes secundários"). Esses agentes terapêuticos são bem conhecidos na técnica, e incluem antagonistas do receptor de adenosina, antagonistas do receptor α-adrenérgico, antagonistas do receptor β_1-adrenérgico, agonistas do receptor β_2-adrenérgico, antagonista do receptor β-adrenérgico/antagonistas do receptor α1 de ação dupla, degradadores do produto final da glicação avançada, antagonistas da aldosterona, inibidores da aldosterona sintase, inibidores da aminopeptidase N, androgênios, inibidores da enzima conversora de angiotensina e inibidores de ação dupla da enzima conversora de angiotensina/neprilisina, ativadores e estimuladores da enzima conversora de angiotensina 2, vacinas de angiotensina-II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarréicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipêmicos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas do receptor AT_1 e inibidores de ação dupla antagonista do receptor AT_1/neprilisina e bloqueadores multifuncionais do receptor de angiotensina, antagonistas do receptor de bradicinina, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores de quimase, digoxina,

diuréticos, agonistas de dopamina, inibidores da enzima conversora de endotelina, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores de HMG-CoA redutase, estrogênios, agonistas e/ou antagonistas de receptor de estrogênio, inibidores da recaptação de monoamina, relaxantes musculares, peptídeos natriuréticos e seus análogos, antagonistas do receptor de depuração do peptídeo natriurético, inibidores de neprilisina, doadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatórios não esteroidais, antagonistas do receptor de N-metil d-aspartato, agonistas do receptor opióide, inibidores da fosfodiesterase, análogos da prostaglandina, agonistas do receptor de prostaglandina, inibidores de renina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, bloqueador do canal de sódio, estimuladores e ativadores solúveis da guanilato ciclase, antidepressivos tricíclicos, antagonistas do receptor de vasopressina, e combinações destes. Exemplos específicos desses agentes são aqui detalhados.

[00121] Conseqüentemente, ainda em outro aspecto da invenção, uma composição farmacêutica compreende um composto da invenção, um segundo agente ativo e um veículo farmaceuticamente aceitável. Terceiros, quartos etc. agentes ativos também podem ser incluídos na composição. Na terapia combinada, a quantidade do composto da invenção que é administrada, bem como a quantidade de agentes secundários, pode ser menor do que a quantidade tipicamente administrada em monoterapia.

[00122] Os compostos da invenção podem ser fisicamente misturados com o segundo agente ativo para formar uma composição que contém ambos os agentes; ou cada

agente pode estar presente em composições separadas e distintas que são administradas ao paciente simultaneamente ou em momentos separados. Por exemplo, um composto da invenção pode ser combinado com um segundo agente ativo com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais para formar uma combinação de agentes ativos que compreende um composto da invenção e um segundo agente ativo. Adicionalmente, os agentes ativos podem ser combinados com um veículo farmaceuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, um segundo agente ativo e um veículo farmaceuticamente aceitável. Nessa modalidade, os componentes da composição são tipicamente misturados ou mesclados para criar uma mistura física. A mistura física é então administrada em uma quantidade terapeuticamente eficaz usando qualquer uma das vias aqui descritas.

[00123] Alternativamente, os agentes ativos podem permanecer separados e distintos antes da administração ao paciente. Nessa modalidade, os agentes não são fisicamente misturados juntos antes da administração, mas são administrados simultaneamente ou em momentos separados como composições separadas. Essas composições podem ser embaladas separadamente ou podem ser embaladas juntas em um kit. Quando administrado em momentos separados, o agente secundário tipicamente será administrado menos de 24 horas após a administração do composto da invenção, variando em qualquer ponto desde a administração concomitante com a administração do composto da invenção até cerca de 24 horas pós-dose. Isso também denominado administração seqüencial. Dessa forma, um composto da invenção pode ser administrado

oralmente simultaneamente ou seqüencialmente com outro agente ativo usando dois comprimidos, com um comprimido para cada agente ativo, em que “seqüencial” pode significar a administração imediatamente após a administração do composto da invenção ou em algum tempo predeterminado mais tarde (por exemplo, uma hora mais tarde ou três horas mais tarde). Também é contemplado que o agente secundário pode ser administrado mais de 24 horas após a administração do composto da invenção. Alternativamente, a combinação pode ser administrada por vias de administração diferentes, ou seja, um oralmente e o outro por inalação.

[00124] Em uma modalidade, o kit compreende uma primeira forma de dosagem que compreende um composto da invenção e pelo menos uma forma de dosagem adicional que compreende um ou mais dos agentes secundários aqui apresentados, em quantidades suficientes para realização dos métodos da invenção. A primeira forma de dosagem e a segunda (ou terceira etc.) forma de dosagem juntas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de agentes ativos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição médica em um paciente.

[00125] Agentes secundários, quando incluídos, estão presentes em uma quantidade terapeuticamente eficaz, de tal forma que sejam tipicamente administrados em uma quantidade que produz um efeito terapeuticamente benéfico quando co-administrados com um composto da invenção. O agente secundário pode estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero opticamente puro, e assim por diante. O agente secundário também pode estar na forma de um pró-fármaco, por exemplo, um composto que

possui um grupo ácido carboxílico foi esterificado. Dessa forma, os agentes secundários aqui listados visam incluir todas essas formas, e estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados com o uso de procedimentos e reagentes convencionais.

[00126] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de adenosina, cujos exemplos representativos incluem, sem limitação, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina e tonapofilina.

[00127] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor α-adrenérgico, cujos exemplos representativos incluem, sem limitação, doxazosina, prazosina, tansulosina e terazosina.

[00128] Os compostos da invenção também podem ser administrados em combinação com um antagonista do receptor β_1-adrenérgico (“bloqueadores β_1”). Bloqueadores β_1 representativos incluem, sem limitação, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol como, por exemplo, succinato de metoprolol e tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol,

timolol, toliprolol, xibenolol, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o antagonista β_1 é selecionado de atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, e combinações destes. Tipicamente, o bloqueador β_1 será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 2-900 mg por dose.

[00129] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista de receptor, cujos exemplos representativos incluem, sem limitação, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol e semelhantes. Tipicamente, o agonista do receptor β_2 adrenérgico será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 0,05-500 µg por dose.

[00130] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um degradador do produto final da glicação avançada (AGE), cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, alagebrium (ou ALT-711) e TRC4149.

[00131] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista da aldosterona, cujos exemplos representativos incluem, sem limitação, eplerenona, espironolactona, e combinações destas. Tipicamente, o antagonista da aldosterona será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 5-300 mg por dia.

[00132] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor da

aminopeptidase N ou da dipeptidil peptidase III, cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, bestatina e PC18 (2-amino-4-metilsulfonil butano tiol, metionina tiol).

[00133] Os compostos da invenção também podem ser administrados em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACE). Inibidores da ACE representativos incluem, sem limitação, acupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasina, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, e combinações destes.

[00134] Em uma modalidade particular, o inibidor da ACE é selecionado de: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, e combinações destes. Tipicamente, o inibidor da ACE será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 1-150 mg por dia.

[00135] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de ação dupla da enzima conversora de angiotensina/neprilisina (ACE/NEP), cujos exemplos incluem, sem limitação: AVE-0848 (ácido (*4S,7S,12bR*)-1-[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) e seu composto progenitor; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3(*S*)-[3-fenil-2(*S*)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(*S*)-

sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptofano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(*S*)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepina-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]benzazepina-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]benzazepina-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*)-carbóxi-2-[N2-(metanossulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); e combinações destes, também pode ser incluído. Em uma modalidade particular, o inibidor de ACE/NEP é selecionado de: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, e combinações destes.

[00136] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um ativador ou estimulador da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).

[00137] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com uma vacina de angiotensina-II, cujos exemplos incluem, sem limitação ATR12181 e CYT006-AngQb.

[00138] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um anticoagulante, cujos exemplos representativos incluem, sem limitação:

cumarinas como, por exemplo, warfarin; heparina; e inibidores diretos de trombina como, por exemplo, argatroban, bivalirrudina, dabigatran e lepirudina.

[00139] Ainda em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antidiabético. Agentes antidiabéticos representativos incluem fármacos injetáveis, bem como fármacos oralmente eficazes, e combinações destes. Exemplos de fármacos injetáveis incluem, sem limitação, insulina e derivados de insulina. Exemplos de fármacos oralmente eficazes incluem, sem limitação: biguanidas como, por exemplo, metformina; antagonistas do glucagon; inibidores de α-glucosidase como, por exemplo, acarbose e miglitol; inibidores da dipeptidil peptidase IV (inibidores da DPP-IV) como, por exemplo, alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina; meglitinidas como, por exemplo, repaglinida; oxadiazolidinedionas; sulfoniluréias como, por exemplo, clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida e tolazamida; tiazolidinedionas como, por exemplo, pioglitazona e rosiglitazona; e combinações destes.

[00140] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com tratamentos antidiarréicos. Opções de tratamento representativas incluem, sem limitação, soluções de reidratação oral (ORS), loperamida, difenoxilato e subsalicilato de bismuto.

[00141] Ainda em outra modalidade, um composto da invenção é administrado em combinação com um agente antiglaucoma. Agentes antiglaucoma representativos incluem, sem limitação: agonistas α-adrenérgicos como, por exemplo,

brimonidina; antagonistas do receptor β_1-adrenérgico; bloqueadores β_1 tópicos como, por exemplo, betaxolol, levobunolol e timolol; inibidores da anidrase carbônica como, por exemplo, acetazolamida, brinzolamida ou dorzolamida; agonistas colinérgicos como, por exemplo, cevimelina e DMXB-anabaseína; compostos de epinefrina; mióticos como, por exemplo, pilocarpina; e análogos da prostaglandina.

[00142] Ainda em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antilipêmico. Agentes antilipêmicos representativos incluem, sem limitação: inibidores da proteína de transferência de éster de colesteril (CETPs) como, por exemplo, anacetrapib, dalcetrapib e torcetrapib; estatinas como, por exemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina; e combinações destas.

[00143] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antitrombótico. Agentes antitrombóticos representativos incluem, sem limitação: aspirina; agentes antiplaquetas como, por exemplo, clopidogrel, prasugrel e ticlopidina; heparina, e combinações destes.

[00144] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor AT_1, também conhecidos como bloqueadores do receptor de angiotensina II do tipo 1 (ARBs). ARBs representativos incluem, sem limitação, abitesartan, azilsartan (por exemplo, azilsartan medoxomil), benzillosartan, candesartan, candesartan cilexetil,

elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, EXP3174, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, medoximil, milfasartan, olmesartan (por exemplo, olmesartan medoxomil), opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasina, sarmesina, TAK-591, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o ARB é selecionado de azilsartan medoxomil, candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, e combinações destes. Sais e/ou pró-fármacos exemplares incluem candesartan cilexetil, mesilato de eprosartan, sal potássico de losartan e olmesartan medoxomil. Tipicamente, o ARB será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 4-600 mg por dose, com dosagens diárias exemplares variando de 20-320 mg por dia.

[00145] Os compostos da invenção também podem ser administrados em combinação com um agente de ação dupla, por exemplo, um antagonista do inibidor do receptor AT_1/inibidor de neprilisina (ARB/NEP), cujos exemplos incluem, sem limitação, compostos descritos nas Publicações U.S. Nos 2008/0269305 e 2009/0023228, ambas para Allegretti *e cols.* depositados em 23 de abril de 2008, por exemplo, o composto ácido 4'-{2-etóxi-4-etil-5-[((*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorbifenil-2-carboxílico.

[00146] Os compostos da invenção também podem ser administrados em combinação com bloqueadores multifuncionais do receptor de angiotensina, como descrito

em Kurtz & Klein (2009) *Hypertension Research* 32: 826-834.

[00147] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de bradicinina, por exemplo, icatibant (HOE-140). Espera-se que essa terapia combinada possa apresentar a vantagem de prevenção de angioedema ou outras conseqüências indesejadas dos níveis elevados de bradicinina.

[00148] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um bloqueador do canal de cálcio. Bloqueadores do canal de cálcio representativos incluem, sem limitação, anlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadil, terodilina, tiapamil, verapamil, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o bloqueador do canal de cálcio é selecionado de anlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil, e combinações destes. Tipicamente, o bloqueador do canal de cálcio será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 2-500 mg por dose.

[00149] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de quimase,

por exemplo, TPC-806 e 2-(5-formilamino-6-oxo-2-fenil-1,6-diidropirimidina-1-il)-N-[{3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi)}-2-heptil]acetamida (K3201).

[00150] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um diurético. Diuréticos representativos incluem, sem limitação: inibidores da anidrase carbônica como, por exemplo, acetazolamida e diclorfenamida; diuréticos de alça, que incluem derivados de sulfonamida com, por exemplo, acetazolamida, ambusida, azosernida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, dissulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida e xipamida, além de diuréticos não sulfonamida como, por exemplo, ácido etacrínico e outros compostos de ácidos fenoxiacéticos como, por exemplo, ácido tienílico, indacrinona e quincarbato; diuréticos osmóticos como, por exemplo, manitol; diuréticos poupadores de potássio, que incluem antagonistas da aldosterona como, por exemplo, espironolactona, e inibidores do canal de Na^+ como, por exemplo, amilorida e triantereno; tiazida e diuréticos tiazida-*like* como, por exemplo, altiazida, bendroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrane, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida e triclorometiazida; e combinações destes. Em uma modalidade particular, o diurético é selecionado de amilorida,

bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triantereno, e combinações destes. O diurético será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 5-50 mg por dia, mais tipicamente 6-25 mg por dia, com dosagens comuns sendo de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg por dia.

[00151] Os compostos da invenção também podem ser administrados em combinação com um inibidor da enzima conversora de endotelina (ECE), cujos exemplos incluem, sem limitação, fosforamidon, CGS 26303, e combinações destes.

[00152] Em uma modalidade particular, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de endotelina. Antagonistas do receptor de endotelina representativos incluem, sem limitação: antagonistas seletivos do receptor de endotelina que afetam os receptores de endotelina A, por exemplo, avosentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, clazosentan, darusentan, sitaxentan e zibotentan; e antagonistas duplos do receptor de endotelina que afetam os receptores de endotelina tanto A quanto B, por exemplo, bosentan, macitentan, tezosentan.

[00153] Ainda em outra modalidade, um composto da invenção é administrado em combinação com um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, que também são conhecidos como estatinas. Estatinas representativas incluem, sem limitação, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina.

[00154] Em uma modalidade, os compostos da invenção

são administrados em combinação com um inibidor da recaptação de monoamina, cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, inibidores da recaptação de norepinefrina como, por exemplo, atomoxetina, buproprion e o metabólito de buproprion hidroxibuproprion, maprotilina, reboxetina e viloxazina; inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) como, por exemplo, citalopram e o metabólito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por exemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina e o metabólito de fluoxetina desmetil norfluoxetina, fluvoxamina (por exemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina e o metabólito de sertralina demetilsertralina; inibidores duplos da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRIs) como, por exemplo, bicifadina, duloxetina, milnacipran, nefazodona e venlafaxina; e combinações destes.

[00155] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um relaxante muscular, cujos exemplos incluem, sem limitação: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, e combinações destes.

[00156] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um peptídeo natriurético ou análogo, cujos exemplos incluem sem limitação: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, e compostos descritos em Ogawa *e cols.* (2004) *J. Biol. Chem.* 279: 28.625-31. Esses compostos também são denominados agonistas do receptor A do peptídeo natriurético (NPR-A). Em outra modalidade, os compostos da

invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de depuração do peptídeo natriurético (NPR-C) como, por exemplo, SC-46542, cANF (4-23) e AP-811 (Veale (2000) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10: 1.949-52). Por exemplo, AP-811 demonstrou sinergia quando combinado com o inibidor de NEP, tiorfan (Wegner (1995) *Clin. Exper. Hypert.* 17: 861-876).

[00157] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de neprilisina (NEP). Inibidores de NEP representativos incluem, sem limitação: AHU-377; candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (éster benzílico de (+)-N-[2(*R*)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino) propionamido]propiônico); CGS-24592 (ácido (*S*)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido] propiônico); CGS-25155 (éster benzílico de N-[9(*R*)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclodecan-2(*S*)-ilcarbonil]-4(R)-hidróxi-L-prolina); derivados do ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiônico descritos em WO 2006/027680 para Hepworth *e cols.* (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(*R*)-benzil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidon; retrotiorfan; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)benzenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil) propionamida); SCH-32615 ((*S*)-N-[N-(1-carbóxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) e seu pró-fármaco 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 (éster etílico de N-[2(*S*)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-

metilfenil)propionil]-L-metionina); 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]heptanóico); tiorfan e seu pró-fármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexano-carboxílico); 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} propiônico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanóico e éster etílico de ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanóico (WO 2007/056546); daglutril [ácido (*3S,2'R*)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito em WO 2007/106708 para Khder *e cols.* (Novartis AG); e combinações destes. Em uma modalidade particular, o inibidor de NEP é selecionado de AHU-377, candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidon, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfan, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o inibidor de NEP é um composto como, por exemplo, daglutril ou CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(*S*)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfônico), que possuem atividade tanto como inibidores da enzima conversora de endotelina (ECE) quanto de NEP. Outros compostos de ação dupla ECE/NEP também podem ser usados. O inibidor de NEP será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer

cerca de 20-800 mg por dia, com dosagens diárias típicas variando de 50-700 mg por dia, mais comumente 100-600 ou 100-300 mg por dia.

[00158] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um doador de óxido nítrico, cujos exemplos incluem, sem limitação nicorandil; nitratos orgânicos como, por exemplo, tetranitrato de pentaeritritol; e sidnoniminas como, por exemplo, linsidomina e molsidomina.

[00159] Ainda em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antiinflamatório não esteroidal (NSAID). NSAIDs representativos incluem, sem limitação: acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenaco, alminoprofeno, anfenaco, amiprilose, amoxiprin, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilon, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenâmico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cetorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozin, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofênico, tioxaprofeno, ácido tolfenâmico, tolmetin, triflumidato, zidometacina,

zomepirac, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o NSAID é selecionado de etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozin, piroxicam, e combinações destes.

[00160] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de N-metil d-aspartato (NMDA), cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, incluindo amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, quetamina, cetobemidona, memantina, metadona, e assim por diante.

[00161] Ainda em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista do receptor opióide (também denominados analgésicos opióides). Agonistas do receptor opióide representativos incluem, sem limitação: buprenorfina, butorfanol, codeína, diidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, e combinações destes. Em certas modalidades, o agonista do receptor opióide é selecionado de codeína, diidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, e combinações destes.

[00162] Em uma modalidade particular, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de fosfodiesterase (PDE), particularmente um inibidor de PDE-V. Inibidores de PDE-V representativos incluem, sem limitação, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio®), tadalafil (Adcirca®), vardenafil (Levitra®) e

udenafil.

[00163] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um análogo da prostaglandina (também denominado prostanóides ou análogos de prostaciclina). Análogos da prostaglandina representativos incluem, sem limitação, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost e treprostinil, com bimatoprost, latanoprost e tafluprost sendo de interesse particular.

[00164] Ainda em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista do receptor de prostaglandina, cujos exemplos incluem, sem limitação, bimatoprost, latanoprost, travoprost, e assim por diante.

[00165] Os compostos da invenção também podem ser administrados em combinação com um inibidor de renina, cujos exemplos incluem, sem limitação, alisquireno, enalquireno, remiquireno, e combinações destes.

[00166] Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI). SSRIs representativos incluem, sem limitação: citalopram e o metabólito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por exemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina e o metabólito de fluoxetina desmetil norfluoxetina, fluvoxamina (por exemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina e o metabólito de sertralina demetilsertralina, e combinações destes.

[00167] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista do receptor

de serotonina 5-HT_{1D}, cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, triptanos como, por exemplo, almotriptano, avitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano rizatriptano, sumatriptano e zolmitriptano.

[00168] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um bloqueador do canal de sódio, cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrignina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, e combinações destes.

[00169] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um estimulador ou ativador da guanilato ciclase solúvel, cujos exemplos incluem, sem limitação ataciguat, riociguat, e combinações destes.

[00170] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antidepressivo tricíclico (TCA), cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, amitriptilina, amitriptilinóxido, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, imipraminóxido, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, e combinações destes.

[00171] Em uma modalidade, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de vasopressina, cujos exemplos incluem, apenas como ilustração, e não limitação, conivaptan e tolvaptan.

[00172] Agentes terapêuticos secundários combinados

também podem ser úteis em terapia combinada adicional com compostos da invenção. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser combinados com um diurético e um ARB, ou um bloqueador do canal de cálcio e um ARB, ou um diurético e um inibidor da ACE, ou um bloqueador do canal de cálcio e uma estatina. Exemplos específicos incluem, uma combinação do inibidor da ACE enalapril (na forma de sal de maleato) e do diurético hidroclorotiazida, que é vendido sob o nome comercial Vaseretic®, ou uma combinação do bloqueador do canal de cálcio anlodipina (na forma de sal de besilato) e do ARB olmesartan (na forma de pró-fármaco medoxomil), ou uma combinação de um bloqueador do canal de cálcio e uma estatina, todas também podem ser usadas com os compostos da invenção. Outros agentes terapêuticos como, por exemplo, agonistas do receptor β_2-adrenérgico e antagonistas do receptor de vasopressina, também podem ser úteis em terapia combinada. Agonistas do receptor α_2-adrenérgico exemplares incluem clonidina, dexmedetomidina e guanfacina.

[00173] As formulações seguintes ilustram composições farmacêuticas representativas da invenção.

Cápsulas de gelatina dura exemplares para administração oral

[00174] Um composto da invenção (50 g), 440 g de lactose seca por atomização e 10 g de estearato de magnésio são cuidadosamente misturados. A composição resultante é então carregada em cápsulas de gelatina dura (500 mg de composição por cápsula). Alternativamente, um composto da invenção (20 mg) é cuidadosamente misturado com amido (89 mg), celulose microcristalina (89 mg) e estearato de magnésio (2 mg). A mistura é então passada através de uma

peneira U.S. de trama N° 45 e carregada em uma cápsula de gelatina dura (200 mg de composição por cápsula).

[00175] Alternativamente, um composto da invenção (30 g), um agente secundário (20 g), 440 g de lactose seca por atomização e 10 g de estearato de magnésio são cuidadosamente misturados e processados como descrito acima.

Formulação de cápsula de gelatina exemplar para administração oral

[00176] Um composto da invenção (100 mg) é cuidadosamente misturado com monooleato de polioxietileno sorbitano (50 mg) e pó de amido (250 mg). A mistura é então carregada em uma cápsula de gelatina (400 mg de composição por cápsula). Alternativamente, um composto da invenção (70 mg) e um agente secundário (30 mg) são cuidadosamente misturados com monooleato de polioxietileno sorbitano (50 mg) e pó de amido (250 mg), e a mistura resultante carregada em uma cápsula de gelatina (400 mg de composição por cápsula).

[00177] Alternativamente, um composto da invenção (40 mg) é cuidadosamente misturado com celulose microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) e estearato de magnésio (0,8 mg). A mistura é então carregada em uma cápsula de gelatina (Tamanho #1, Branca, Opaca) (300 mg de composição por cápsula).

Formulação de comprimido exemplar para administração oral

[00178] Um composto da invenção (10 mg), amido (45 mg) e celulose microcristalina (35 mg) são passados através de uma peneira U.S. de trama N° 20 e misturados cuidadosamente. Os grânulos assim produzidos são secos a

50-60°C e passados através de uma peneira U.S. de trama N° 16. Uma solução de polivinilpirrolidona (4 mg como uma solução 10% em água estéril) é misturada com carboximetil amido sódico (4,5 mg), estearato de magnésio (0,5 mg) e talco (1 mg), e essa mistura é então passada através de uma peneira U.S. de trama N° 16. O carboximetil amido sódico, estearato de magnésio e talco são então adicionados aos grânulos. Após misturação, a mistura é compactada em uma máquina de comprimidos para gerar um comprimido pesando 100 mg.

[00179] Alternativamente, um composto da invenção (250 mg) é cuidadosamente misturado com celulose microcristalina (400 mg), dióxido de silício fundido (10 mg) e ácido esteárico (5 mg). A mistura é então compactada para formar comprimidos (665 mg de composição por comprimido).

[00180] Alternativamente, um composto da invenção (400 mg) é cuidadosamente misturado com amido de milho (50 mg), croscarmelose sódica (25 mg), lactose (120 mg) e estearato de magnésio (5 mg). A mistura é então compactada para formar um comprimido com risco único (600 mg de composição por comprimido).

[00181] Alternativamente, um composto da invenção (100 mg) é cuidadosamente misturado com amido de milho (100 mg) com uma solução aquosa de gelatina (20 mg). A mistura é seca e triturada até um pó fino. Celulose microcristalina (50 mg) e estearato de magnésio (5 mg) são então misturados com a formulação de gelatina, granulados e a mistura resultante compactada para formar comprimidos (100 mg do composto da invenção por comprimido).

Formulação de suspensão exemplar para administração oral

[00182] Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma suspensão que contém 100 mg do composto da invenção por 10 ml de suspensão:

Ingredientes	Quantidade
Composto da invenção	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato de magnésio alumínio)	1,0 g
Flavorizante	0,035 ml
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. até 100 ml

Formulação líquida exemplar para administração oral

[00183] Uma formulação líquida adequada é aquela com um tampão à base de ácido carboxílico como, por exemplo, soluções de tampão citrato, lactato e maleato. Por exemplo, um composto da invenção (que pode ser pré-misturado com DMSO) é misturado com um tampão de citrato de amônio 100 mM e o pH ajustado até o pH 5, ou é misturado com uma solução de ácido cítrico 100 mM e o pH ajustado até o pH 2. Essas soluções também podem incluir um excipiente solubilizante como, por exemplo, uma ciclodextrina, por exemplo, a solução pode incluir 10% do peso de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

[00184] Outras formulações adequadas incluem uma

solução de HCO_3 5%, com ou sem ciclodextrina.

Formulação injetável exemplar para administração por injeção

[00185] Um composto da invenção (0,2 g) é misturado com 0,4 M de solução-tampão de acetato de sódio (2,0 ml). O pH da solução resultante é ajustado até o pH 4 usando ácido clorídrico aquoso 0,5 N ou hidróxido de sódio aquoso 0,5 N, como necessário, e depois água por injeção suficiente é adicionada para fornecer um volume total de 20 ml. A mistura é então filtrada através de um filtro estéril (0,22 mícron) para fornecer uma solução estéril adequada à administração por injeção.

Composições exemplares para administração por inalação

[00186] Um composto da invenção (0,2 mg) é micronizado e depois misturado com lactose (25 mg). Essa mistura mesclada é então carregada em um cartucho de gelatina para inalação. O conteúdo do cartucho é administrado usando um inalador de pó seco, por exemplo.

[00187] Alternativamente, um composto da invenção micronizado (10 g) é disperso em uma solução preparada dissolvendo-se lecitina (0,2 g) em água desmineralizada (200 ml). A suspensão resultante é atomizada e depois micronizada para formar uma composição micronizada que compreende partículas que possuem um diâmetro médio inferior a cerca de 1,5 µm. A composição micronizada é então carregada em cartuchos de inalador dosimetrados contendo 1,1,1,2-tetrafluoretano pressurizado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 10 µg até cerca de 500 µg do composto da invenção por dose quando administrada pelo inalador.

[00188] Alternativamente, um composto da invenção (25 mg) é dissolvido em solução salina isotônica tamponada com citrato (pH 5) (125 ml). A mistura é agitada e sonificada até que o composto esteja dissolvido. O pH da solução é verificado e ajustado, se necessário, até o pH 5 adicionando-se lentamente NaOH 1 N aquoso. A solução é administrada usando um dispositivo nebulizador que fornece cerca de 10 µg até cerca de 500 µg do composto da invenção por dose.

EXEMPLOS

[00189] As seguintes Preparações e Exemplos são fornecidos para ilustrar modalidades específicas da invenção. Essas modalidades específicas, no entanto, não visam limitar o escopo da invenção de forma alguma, a menos que especificamente indicado.

[00190] As seguintes abreviações possuem os seguintes significados, a menos que indicado de forma diferente, e quaisquer outras abreviações aqui usadas e não definidas possuem seus significados-padrão, geralmente aceitos:

AcOH	Ácido acético
BOC	*t*-butoxicarbonil
$(BOC)_2O$	di-t-butil dicarbonato
DCC	1,3-Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano ou cloreto de metileno
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-Dimetilformamida

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

Et_2O Éter dietílico

Et_3SiH Trietilsilano

EtOAc Acetato de etila

EtOH Etanol

HATU Hexafluorfosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio

HCTU Hexafluorfosfato de (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilalumínio

HEPES Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico

HOBt 1-Hidroxibenzotriazol

MeCN Acetonitrila

MeOH Metanol

NaHMDS Hexametildisilazida de sódio

$Pd(dppf)_2Cl_2$ Cloreto de 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno paládio

$Pd(PPh_3)_4$

tetrakis(trifenilfosfina)paládio())

PE Éter de petróleo

PMB *p*-metoxibenzil

PyBOP Hexafluorfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfônio

SilicaCat®OPP-Pd Catalisador de difenilfosfina paládio (II) à base de sílica

TFA Ácido trifluoracético

THF Tetrahidrofurano

TMSCl Cloreto de trimetilsilil

Tr Tritil

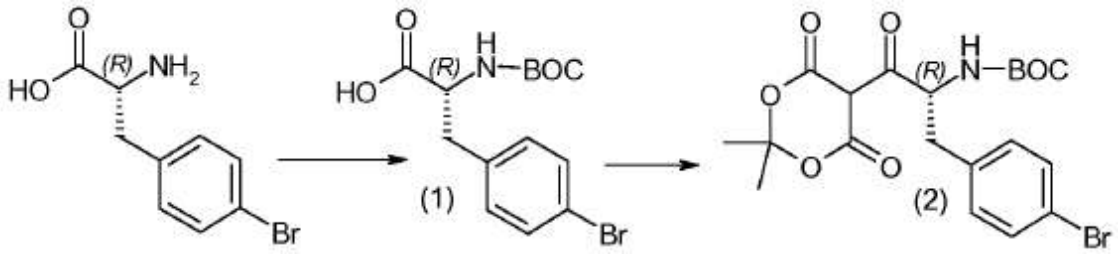
[00191] A menos que observado de forma diferente, todos os materiais, por exemplo, reagentes, materiais de partida e solventes, foram adquiridos de fornecedores comerciais (por exemplo, Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, e semelhantes) e foram usados sem purificação adicional.

[00192] As reações foram executadas sob atmosfera de nitrogênio, a menos que observado de forma diferente. O progresso de reações foi monitorado por cromatografia de camada fina (TLC), cromatografia líquida analítica de alto desempenho (HPLC analítica) e espectrometria de massa, cujos detalhes são apresentados em exemplos específicos. Os solventes usados em HPLC analítica foram os seguintes: solvente A foi H_2O 98%/MeCN 2%/TFA 1,0 ml/l; solvente B foi MeCN 90%/10% H_2O/TFA 1,0 ml/l.

[00193] As reações foram desenvolvidas como descrito especificamente em cada preparação; por exemplo, comumente as misturas de reação foram purificadas por extração e outros métodos de purificação como, por exemplo, cristalização temperatura- e solvente-dependente, e precipitação. Além disso, as misturas de reação foram rotineiramente purificadas por HPLC preparativa, tipicamente usando embalagens de coluna Microsorb C18 e Microsorb BDS e eluentes convencionais. O progresso das reações foi tipicamente medido por cromatografia líquida-espectrometria de massa (LCMS). A caracterização de isômeros foi feita por espectroscopia do efeito nuclear de Overhauser (NOE). A caracterização de produtos de reação foi rotineiramente realizada por espectrometria de massa e ^{1}H-RNM. Para medição de RNM, as amostras foram dissolvidas

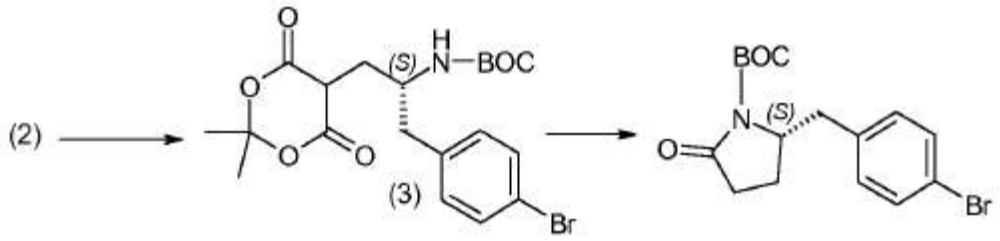
em solvente deuterado (CD_3OD, $CDCl_3$ ou DMSO-d_6), e os espectros de ^1H-RNM foram adquiridos com um instrumento Varian Gemini 2.000 (400 MHz) sob condições de observação padronizadas. A identificação espectrométrica de massa de compostos foi tipicamente realizada usando um método de ionização eletrospray (ESMS) com um instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX ou um instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Preparação 1: Éster *t*-butílico de ácido (*S*)-2-(4-bromobenzil)-5-oxopirrolidina-1-carboxílico



[00194] A uma solução de ácido (*R*)-2-amino-3-(4-bromofenil)propiônico (50 g, 0,2 mol) em MeCN (700 ml) foi adicionada uma solução de NaOH (16,4 g, 0,4 mol) em água (700 ml) a -5°C. Após agitação por 10 minutos, uma solução de $(BOC)_2O$ (44,7 g, 0,2 mol) em MeCN (100 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Após a evaporação do MeCN, o resíduo foi diluído com DCM (800 ml) e acidificado com 1 M de HCl até o pH 2 a -5°C. A aquosa foi extraída com DCM (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (500 ml), secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para gerar o Composto 1 (66,5 g) como um sólido branco. LC-MS: 366 [M+Na], 709 [2M+Na].

[00195] A uma solução de Composto 1 (66,5 g, 193 µmol), ácido de Meldrum (33,4 g, 232 mmol) e DMAP (37,7 g, 309 mmol) em DCM anidro (600 ml), foi adicionada gota a gota uma solução de DCC (47,9 g, 232 mmol) em DCM anidro (200 ml) ao longo de 1 hora a -5°C sob nitrogênio. A mistura foi agitada a -5°C por 8 horas, e depois refrigerada de um dia para o outro. Cristais de diciclohexiluréia foram observados. A mistura foi filtrada, lavada com $KHSO_4$ 5% (5 x 200 ml) e NaCl aquoso saturado (200 ml), depois seca sobre $MgSO_4$ anidro sob refrigeração de um dia para o outro. A solução foi então evaporada para gerar o Composto 2 bruto (91 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 492 [M+Na], 961 [2M+Na].

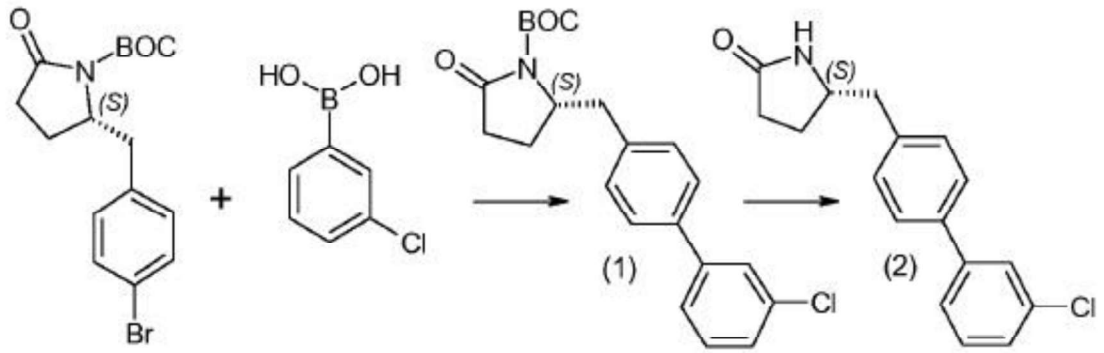


[00196] A uma solução de Composto 2 bruto (91 g, 193 mmol) em DCM anidro (1 litro) foi adicionado AcOH (127,5 g, 2,1 mol) a -5°C sob nitrogênio. A mistura foi agitada a -5°C por 30 minutos, e depois $NaBH_4$ (18,3 g, 483 mmol) foi adicionado em pequenas porções ao longo de 1 hora. Após agitação por mais 1 hora a -5°C, NaCl aquoso saturado (500 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado (2 x 300 ml) e água (2 x 300 ml), seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por lavagem com Et_2O para gerar o Composto 3 (68 g) como um sólido amarelo

claro. LC-MS: 478 [M+Na], 933 [2M+Na].

[00197] Uma solução de Composto 3 (68 g, 149 mmol) em tolueno anidro (500 ml) foi refluída sob nitrogênio por 3 horas. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 10: 1) para gerar o composto do título (38 g) como um óleo amarelo claro. LC-MS: 376 [M+Na], 729 [2M+Na].

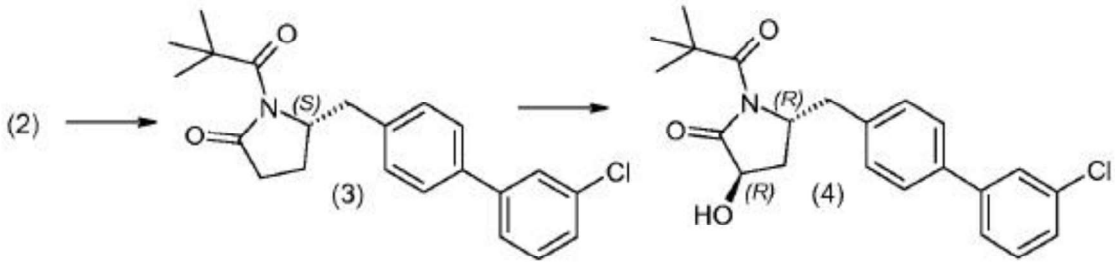
Preparação 2: (*3R,5R*)-5-(3′-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona



[00198] A uma solução de éster *t*-butílico de ácido (*S*)-2-(4-bromobenzil)-5-oxopirrolidina-1-carboxílico (15 g, 43 mmol) em 1,4-dioxano (600 ml) foi adicionado ácido 3-clorofenilborônico (8 g, 51 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (3,1 g, 4,2 mmol) em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após agitação por 10 minutos, uma solução de K_2CO_3 (11,7 g, 85 mmol) em água (60 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida até 60°C e agitada de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, água (200 ml) foi adicionada e extraída com EtOAc (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (400 ml), secas sobre Na_2SO_4, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia

em coluna (hexanos:EtOAc = 6:1) para gerar o Composto 1 (15 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 408 [M+Na].

[00199] A uma solução de Composto 1 (15 g, 0,039 mol) em DCM anidro (250 ml) foi adicionado TFA (20 ml, 270 mmol) a -5°C sob nitrogênio. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com EtOAc (300 ml), e depois lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (3 x 200 ml), água (200 ml), NaCl aquoso saturado (250 ml), e depois seco sobre Na_2SO_4 e concentrado para gerar o Composto 2 bruto (11 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 286 [M+H].

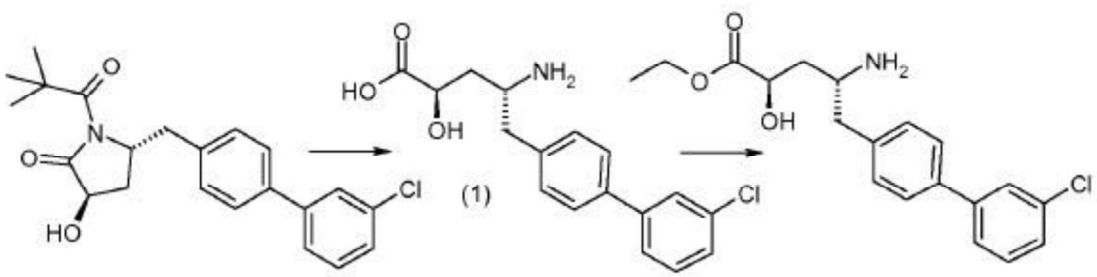


[00200] A uma solução de NaH (2,3 g, 98 mmol) em THF anidro (200 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de Composto 2 (11 g, 39 mmol) em THF anidro (100 ml) ao longo de 30 minutos a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Após resfriamento até 0°C, cloreto de pivaloíla (6 g, 51 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 minutos. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (200 ml) e extraída com EtOAc (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 ml), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e

concentradas para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 25:1) para gerar o Composto 3 (10,5 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 391 [M+Na].

[00201] A uma solução de Composto 3 (10,5 g, 29 mmol) em THF anidro (120 ml) foi adicionado gota a gota NaHMDS (29 ml, 58 mmol) ao longo de 30 minutos a -78°C sob nitrogênio. Após agitação a -78°C por 90 minutos, uma solução de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)oxaziridina (15,6 g, 52 mmol) foi adicionada gota a gota ao longo de 30 minutos. Após agitação a -78°C por 2 horas, a reação foi extinta com saturado NH_4Cl (400 ml) e extraída com EtOAc (3 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 ml), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 15:1) para gerar o composto do título (9,6 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 408 [M+Na].

Preparação 3: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico

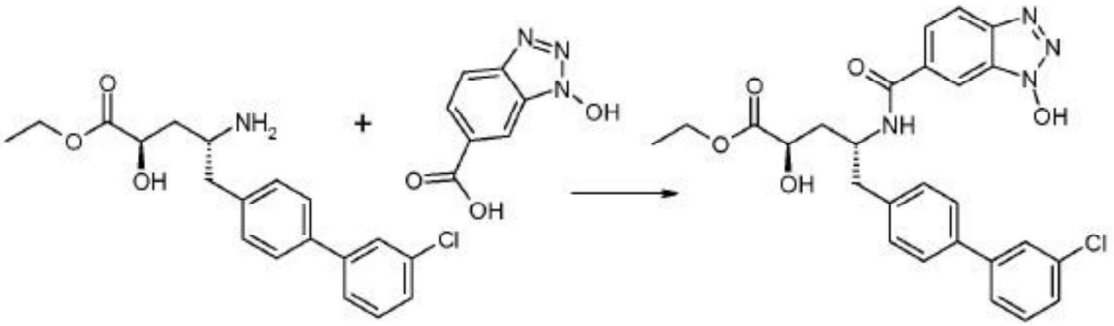


[00202] Uma solução de (*3R,5R*)-5-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (9,6 g, 25 mmol) em HCl concentrado (81 ml, 81 mmol) foi aquecida a 100°C por 16 horas. A mistura foi então concentrada para gerar o produto bruto, que foi

adicionalmente purificado por lavagem com Et_2O para gerar o Composto 1 (5,7 g) como um sal de HCl sólido amarelo claro. LC-MS: 320 [M+H].

[00203] A uma solução de Composto 1 (5,7 g, 18 mmol) em EtOH (10 ml) foram adicionados 8 M de HCl em EtOH (120 ml, 960 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C por 16 horas. Após concentração, o produto bruto foi adicionalmente purificado por lavagem com Et_2O para gerar o composto do título (2,1 g) como um sal de HCl sólido amarelo claro. LC-MS: 348 [M+H].

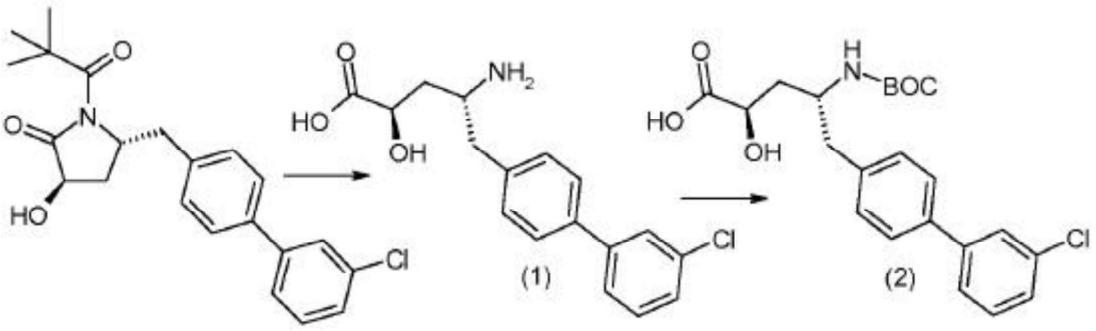
Preparação 4: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00204] HATU (328 mg, 862 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (154 mg, 862 µmol) em DMF (1,5 ml, 19,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. DIPEA (0,3 ml, 1,7 mmol) foi adicionado à mistura, seguido por éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (200 mg, 575 µmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa

(MeCN em água 35-80% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título (197 mg) como um sólido branco.

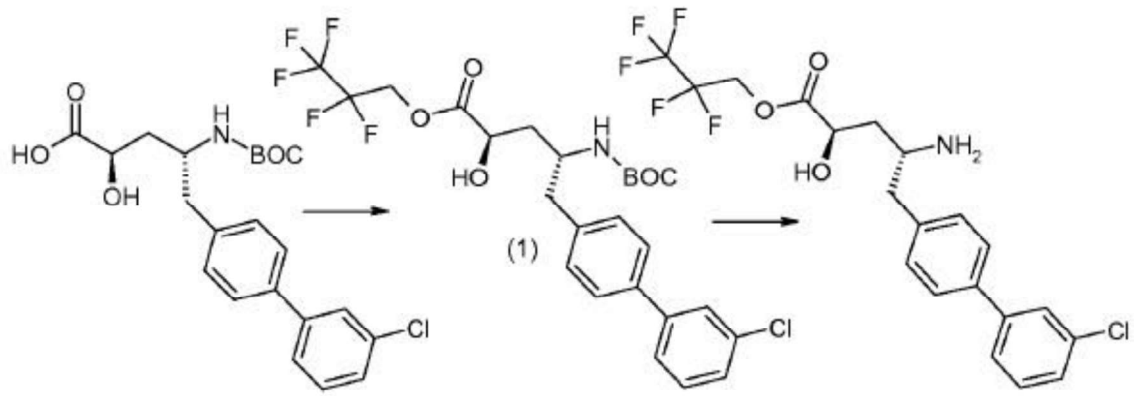
Preparação 5: Ácido (*2R,4R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00205] Uma solução de (*3R,5R*)-5-(3′-clorobifenil-4-ilmetil)-1-(2,2-dimetilpropionil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (4,5 g, 11,7 mmol) em HCl concentrado (30 ml) foi agitada a 100°C por 16 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar o Composto 1 (4 g) como um sal de HCl sólido branco. LC-MS: 321 $[M+H]^+$.

[00206] A uma solução de NaOH (1,8 g, 45,2 mmol) em água (100 ml), foi adicionado Composto 1 (4 g, 11,3 mmol) em MeCN (100 ml) gota a gota. A mistura foi agitada por 10 minutos a 0°C. Di-*t*-butildicarbonato (7,17 g, 33,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 15 horas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada *in vacuo* para remover MeCN, e depois diluída com DCM (300 ml), e o pH ajustado até o pH = 5-6 com HCl aquoso 1 N. A seguir, a camada orgânica foi coletada e o resíduo foi extraído com DCM (3 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e lavadas com hexanos (150 ml) para gerar o composto do título (4 g) como um sólido branco. LC-MS: 442 $[M+Na]^+$.

Preparação 6: Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico

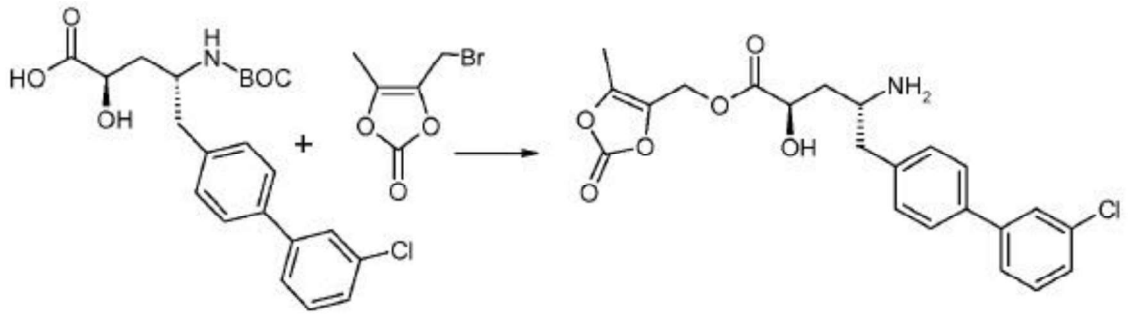


[00207] A uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (0,9 g, 6 mmol) e 2,2,3,3,3-pentafluorpropan-1-ol (450 mg, 3 mmol) em DCM (30 ml) foram adicionados DCC (880 mg, 4,3 mmol) e DMAP (260 mg, 2,1 mmol). A mistura resultante foi agitada por 15 horas em temperatura ambiente, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 ml) e lavado com água (30 ml) e NaCl aquoso saturado (30 ml). A camada orgânica foi coletada e concentrada e purificada por cromatografia em coluna (hexanos/EtOAc = 5:1) para gerar o Composto 1 (0,4 g) como um sólido branco. LC-MS: 574 $[M+Na]^+$.

[00208] Uma solução de Composto 1 (0,4 g, 690 µmol) em 1,4 M de HCl em uma solução de 1,4-dioxano (15 ml) foi agitada de um dia para o outro, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml), e o precipitado foi coletado por filtração para gerar o composto do título como um sal de HCl sólido esbranquiçado (165 mg). LC-MS: 452 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM: (DMSO-d_6) 1,95-1,82 (m,

2H), 2,99-2,98 (m, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,92-4,82(m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,71-7,38 (m, 8H), 8,09 (s, 3H).

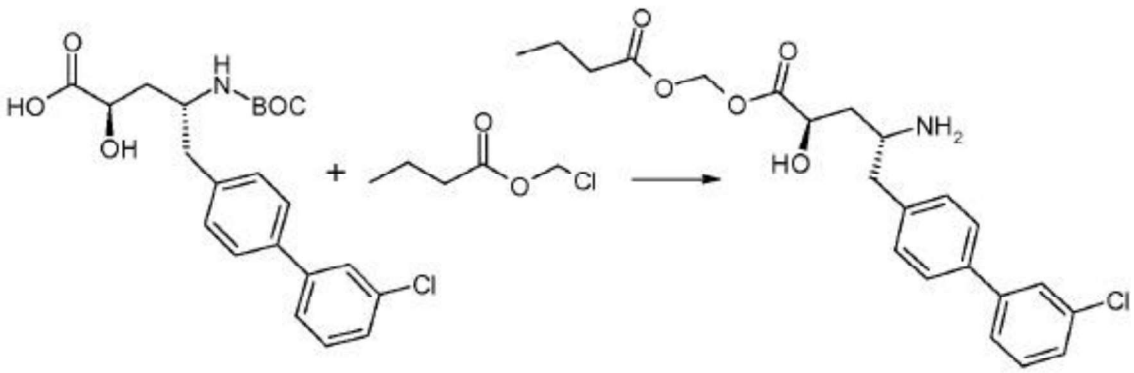
Preparação 7: Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00209] Uma suspensão de ácido (*2R,4R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (740 mg, 1,8 mmol), 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (340 mg, 1,8 mmol), iodeto de potássio (58 mg, 350 µmol) e K_2CO_3 (486 mg, 3,5 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (150 ml) e lavada com água (30 ml). A camada orgânica foi coletada e concentrada e purificada por cromatografia em coluna (hexanos/EtOAc = 1:1) para gerar um sólido branco (490 mg). LC-MS: 554 $[M+23]^+$. Uma solução desse sólido (476 mg, 890 µmol) em HCl 3 N em 1,4-dioxano (20 ml) foi agitada de um dia para o outro, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml), e o precipitado foi coletado por filtração para gerar o composto do título como um sólido esbranquiçado (290 mg). LC-MS: 432 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM: (DMSO-d_6) 1,92-1,82 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,99 (br, 2H),

3,56 (br, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 5,017 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 4H), 7,71-7,68 (m, 4H), 8,05 (s, 3H).

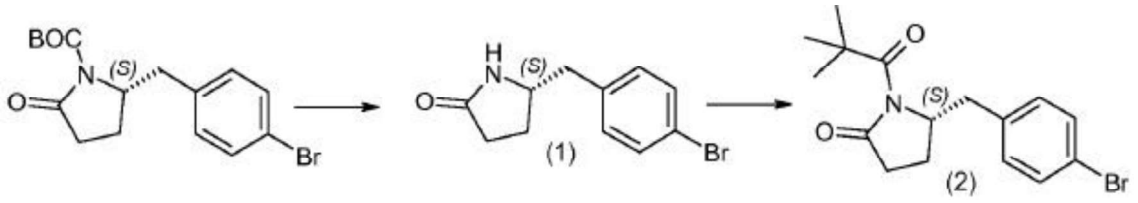
Preparação 8: Éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00210] Uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (900 mg, 2,1 mmol), butirato de clorometila (350 mg, 2,6 mmol), iodeto de sódio (481 mg, 3,21 mmol) e DIPEA (828 mg, 6,42 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada por 16 horas a 30°C. A mistura foi diluída com EtOAc (150 ml) e lavada com água (50 ml) e NaCl aquoso saturado (50 ml). A camada orgânica foi coletada e concentrada e purificada por cromatografia em coluna (hexanos/EtOAc = 5:1) para gerar um sólido branco (240 mg). LC-MS: 542 $[M+Na]^+$. Uma solução desse sólido (240 mg, 460 µmol) em 1,4 M de HCl em 1,4-dioxano (15 ml) foi agitada de um dia para o outro, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml), e o precipitado foi coletado por filtração para gerar o composto do título como um sal de HCl sólido esbranquiçado (140 mg). LC-MS: 420 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM: (DMSO) 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,61-1,52

(m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 2,30(t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (br, 2H), 3,56 (br, 1H), 4,33-4,30(m, 1H), 5,74-5,68 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 7,70-7,767 (m, 4H), 8,01 (brs, 3H).

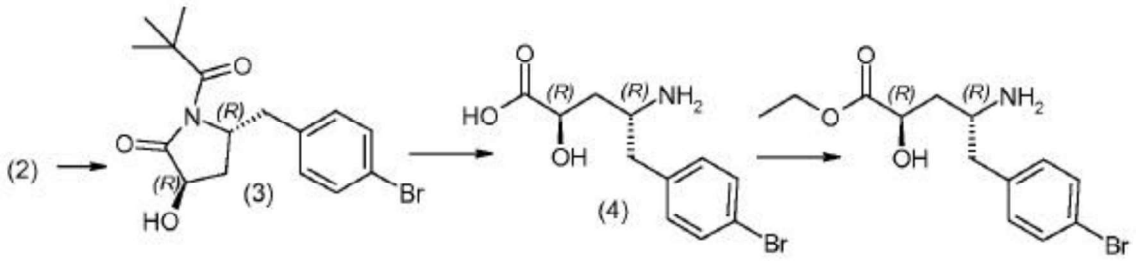
Preparação 9: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanóico



[00211] A uma solução de éster *t*-butílico de ácido (*S*)-2-(4-bromobenzil)-5-oxopirrolidina-1-carboxílico (38 g, 107 mmol) em DCM anidro (250 ml) foi adicionado TFA (20 ml, 0,27 mol) a -5°C sob nitrogênio. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com EtOAc (300 ml) e lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (3 x 200 ml), água (200 ml), NaCl aquoso saturado (250 ml), seco sobre Na_2SO_4 e concentrado para gerar Composto 1 bruto (24 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 254 [M+H].

[00212] A uma solução de NaH (8,6 g, 250 mmol) em THF anidro (200 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de Composto 1 (24 g, 94 mmol) em THF anidro (200 ml) ao longo de 30 minutos a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Após resfriamento até 0°C, cloreto de pivaloíla (18 g, 150 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 minutos. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (300 ml) e extraída com EtOAc (3 x 200 ml).

As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 ml), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 25:1) para gerar o Composto 2 (18 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 360 [M+Na].



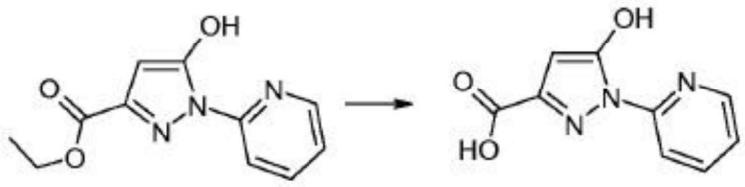
[00213] A uma solução de Composto 2 (18 g, 53 mmol) em THF anidro (250 ml) foi adicionado gota a gota NaHMDS (47,7 ml, 96 mmol) ao longo de 30 minutos a -78°C sob nitrogênio. Após agitação a -78°C por 90 minutos, uma solução de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (31,6 g, 106 mmol) foi adicionada gota a gota ao longo de 30 minutos. Após agitação a -78°C por 2 horas, a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (400 ml) e extraída com EtOAc (3 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 ml), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 15:1) para gerar o Composto 3 (8,9 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 376 [M+Na].

[00214] Uma solução de Composto 3 (8,9 g, 25 mmol) em HCl concentrado (81 ml, 81 mmol) foi aquecida a 100°C por 16 horas. A mistura foi então concentrada para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por lavagem com Et_2O para gerar o Composto 4 (7 g) como um sal

de HCl sólido amarelo claro. LC-MS: 323 [M+H].

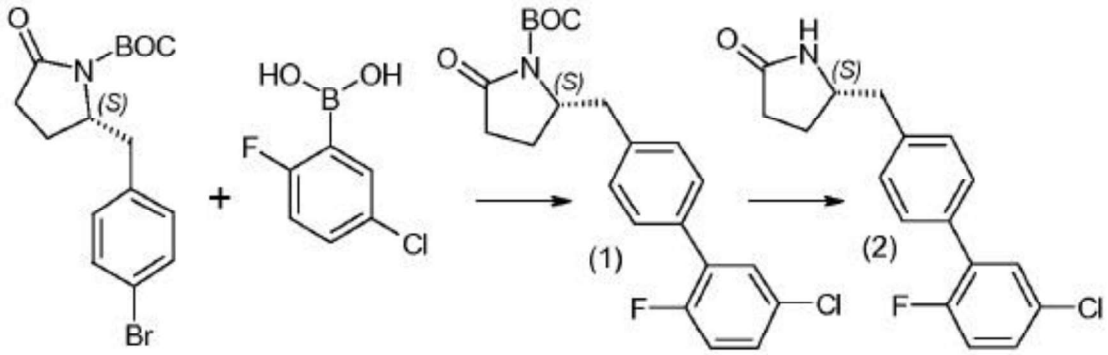
[00215] Uma solução de Composto 4 (7 g, 22 mmol) em EtOH (10 ml) foi combinada com 8 M de HCl em EtOH (120 ml, 960 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50°C por 16 horas, e depois concentrada. O produto bruto foi adicionalmente purificado por lavagem com Et_2O para gerar o composto do título (6 g) como um sal de HCl sólido amarelo claro. LC-MS: 352 [M+H].

Preparação 10: Ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico



[00216] A uma suspensão de éster etílico de ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (351,6 mg, 1,5 mmol) em MeOH (5,0 ml, 120 mmol) em temperatura ambiente foi adicionado monoidrato de LiOH (126,5 mg, 3,0 mmol), formando uma solução transparente. A solução foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi então concentrada. Ao resíduo resultante foi adicionado HCl aquoso 1 N para obter pH de aproximadamente 2, formando um precipitado. Água (4,0 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e depois filtrada. Os sólidos foram enxaguados com água e secos sob vácuo para gerar os compostos do título como um sólido branco (128 mg).

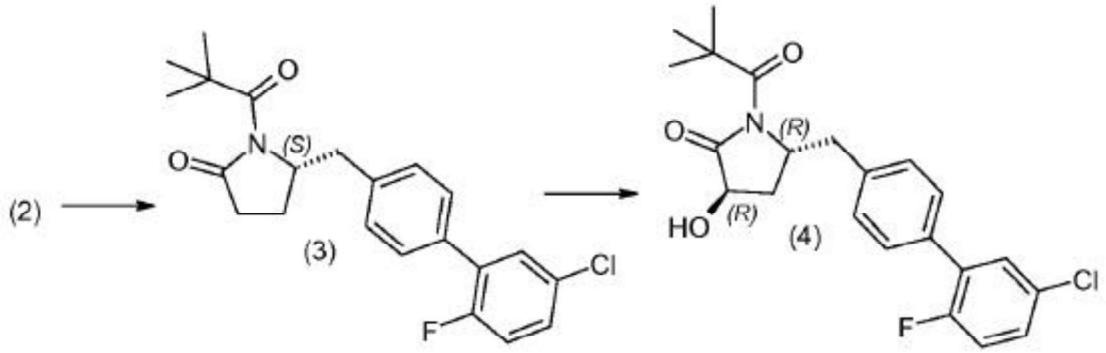
Preparação 11: Ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5′-cloro-2′-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00217] A uma solução de éster *t*-butílico de ácido (*S*)-2-(4-bromobenzil)-5-oxopirrolidina-1-carboxílico (25 g, 70,6 mmol) em 1,4-dioxano (500 ml) foi adicionado ácido 5-cloro-2-fluorfenilborônico (24,6 g, 141 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (4,1 g, 3,5 mmol) e uma solução de K_2CO_3 (17,8 g, 141 mmol) em água (90 ml), em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura foi aquecida até 60°C e agitada de um dia para o outro. Água (500 ml) foi adicionada e o solvente evaporado. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 ml) e filtradas. O filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para gerar o Composto 1 (22,7 g) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 829,2 [$2M+Na^+$].

[00218] A uma solução de Composto 1 (4,9 g, 12,1 mol) em DCM (100 ml) foi adicionado TFA (4,5 ml, 60,7 mmol) a 0°C sob nitrogênio, e agitada por 1 hora. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente por 1,5 hora. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com EtOAc (100 ml), e depois lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (3 x 100 ml), água (2 x 100 ml), NaCl aquoso saturado (100 ml), e depois seco sobre Na_2SO_4. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para gerar o Composto 2 bruto

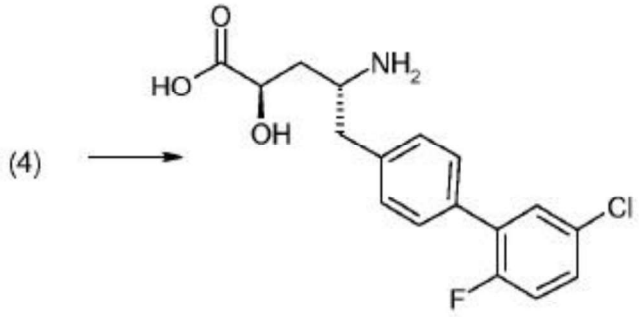
(combinado com um lote separado para um total de 16,9 g). LC-MS: 304 [M+H].



[00219] A uma solução de NaH (2,4 g, 695 mmol) em THF (200 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de Composto 2 (8,5 g, 278 mmol) em THF (50 ml) a 0°C sob nitrogênio. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Após resfriamento até 0°C, cloreto de pivaloíla (5 g, 41,7 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 30 minutos. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 9,5 horas. A reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (250 ml) e extraída com EtOAc (3 x 400 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para gerar o Composto 3 (18 g) como um sólido amarelo. LC-MS: 388 [$M+H^+$].

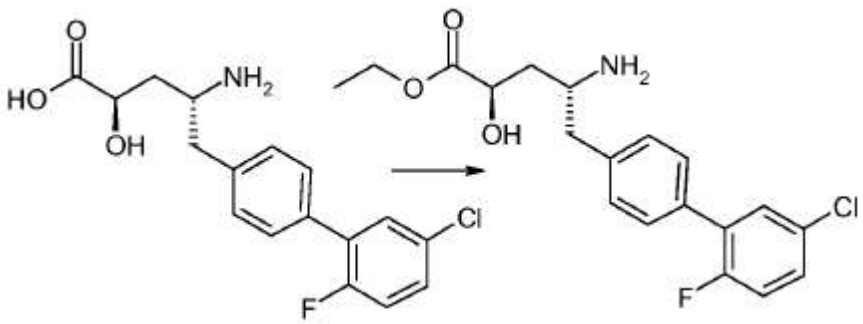
[00220] A uma solução de Composto 3 (9 g, 23,2 mmol) em THF (200 ml) foi adicionado gota a gota NaHMDS (20,9 ml, 41,8 mmol) a -78°C sob nitrogênio. Após agitação por 1 hora a -78°C, uma solução de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil) oxaziridina (10,4 g, 34,8 mmol) em THF (50 ml) foi adicionada gota a gota. Após agitação a -78°C por 1 hora, a reação foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado (50 ml) e

extraída com EtOAc (3 x 400 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1 M de HCl (400 ml), $NaHCO_3$ aquoso saturado (400 ml) e NaCl aquoso saturado (400 ml), secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia para gerar o Composto 4 (8,8 g) como um semi-sólido branco. LC-MS: 426,1 [$M+Na^+$].



[00221] Uma solução de Composto 4 (8,8 g, 21,8 mmol) em EtOH (12 ml) foi adicionada a HCl concentrado (200 ml) e aquecida a 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura foi então concentrada para gerar o produto bruto, que foi purificado por lavagem com Et_2O (100 ml) para gerar o composto do título como um sal de HCl sólido (7,5 g). LC-MS: 338 [$M+H^+$].

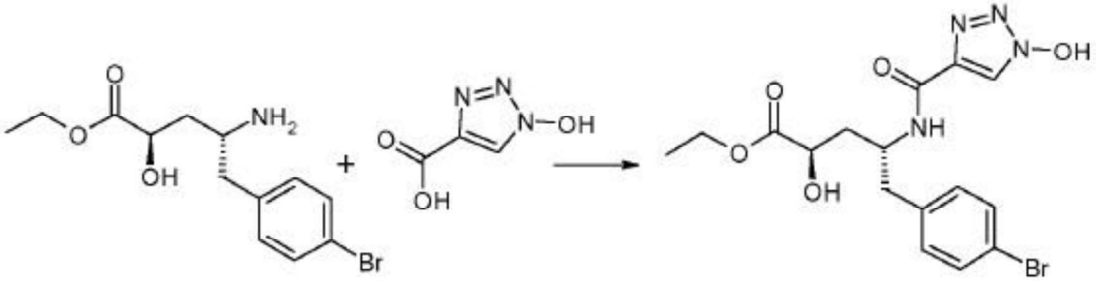
Preparação 12: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il-2-hidroxipentanóico



[00222] Uma solução de Composto 5 (7,5 g, 20,1 mmol) em EtOH/HCl (100 ml) foi aquecida a 50°C de um dia para o

outro. A mistura foi concentrada e o produto bruto foi purificado por lavagem com Et_2O (200 ml) para gerar o composto do título (6,5 g) como um sal de HCl sólido branco. LC-MS: 366,1 [$M+H^+$].

Preparação 13: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(4-bromofenil)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanóico

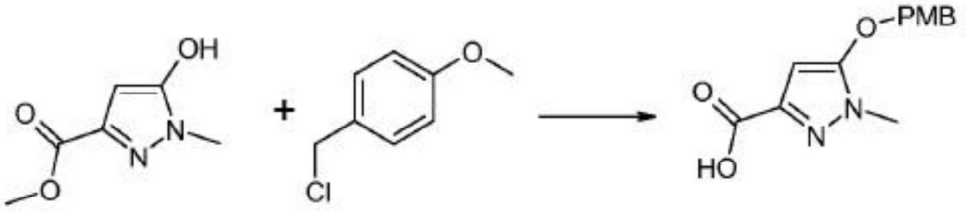


[00223] Ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico foi preparado por combinação de éster etílico de ácido 1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,0 g, 13 mmol), EtOH (25 ml, 430 mmol), e uma solução pré-dissolvida de monoidrato de LiOH (1,6 g, 38,2 mmol) e água (10 ml, 600 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, e depois parcialmente concentrada e acidificada com HCl para causar precipitação. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo para gerar 1,3 g do ácido desejado.

[00224] Ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (163 mg, 1,3 mmol) foi combinado com HCTU (523 mg, 1,3 mmol) e DMF, e agitado por 5 minutos em temperatura ambiente. DIPEA (661 µl, 3,8 mmol) e éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanóico (0,400 g, 1,26 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi

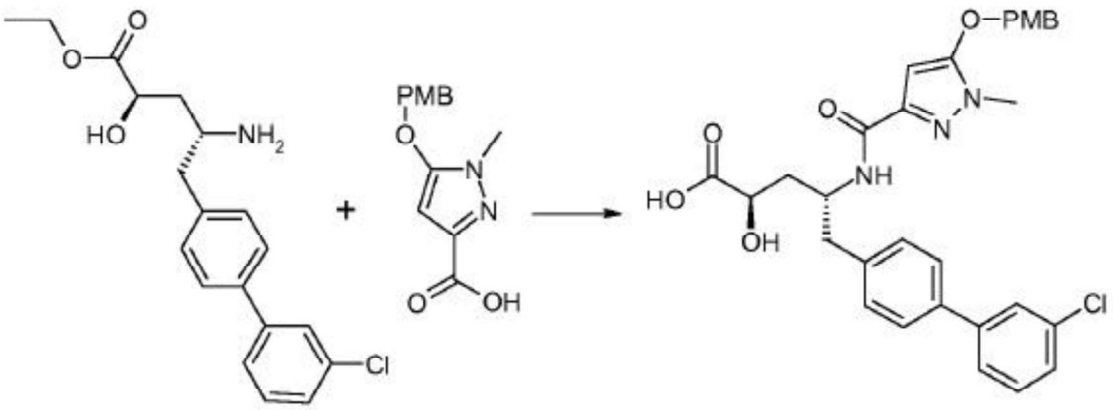
agitada por 10 minutos. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada (coluna C18; MeCN em água 20-70% com TFA 5%) para gerar o composto do título (330 mg).

Preparação 14: Ácido 5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



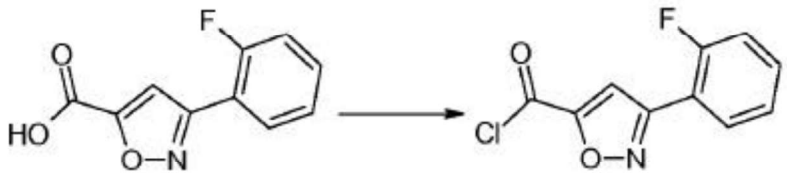
[00225] A uma solução agitada de éster metílico de ácido 5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (200 mg, 1 mmol) em DMF (992 µl, 12,8 mmol) a 0°C foi adicionado K_2CO_3 (195 mg, 1,4 mmol). Após 10 minutos a 0°C, cloreto de *p*-metoxibenzila (208 µl, 1,5 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 60°C por 1 hora, antes de permitir o resfriamento até a temperatura ambiente. MeOH (2,6 ml, 63,2 mmol) foi adicionado, seguido por LiOH (61,4 mg, 2,6 mmol) em água (2,6 ml, 142 mmol), e a reação foi monitorada quanto ao término. O solvente foi removido *in vacuo*. Água foi adicionada ao frasco e o produto bruto foi acidificado com uma solução aquosa de HCl 1 N. Os sólidos foram filtrados para gerar o composto do título como um sólido branco (350 mg).

Preparação 15: Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil]amino}pentanóico



[00226] Ácido 5-(4-metóxi-benziloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (118,8 mg, 453 µmol) foi combinado com HCTU (187,3 mg, 453 µmol) e DMF (2,0 ml, 25,9 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. DIPEA (225 µl, 1,3 mmol) e éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (150 mg, 430 µmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. O solvente foi removido *in vacuo*. EtOH (1,5 ml, 25,9 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de 1 M de LiOH em água (4,3 ml, 4,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto foi purificado por cromatografia de fase reversa para gerar o composto do título (171 mg).

Preparação 16: Cloreto de 3-(2-fluorfenil)-isoxazol-5-carbonil



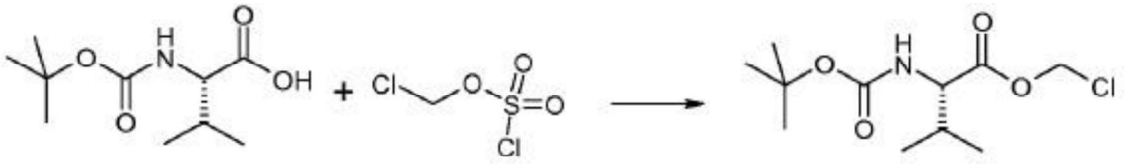
[00227] Cloreto de oxalila (0,07 ml, 0,74 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de ácido 3-(2-

fluorfenil)isoxazol-5-carboxílico (77 mg, 370 µmol) em THF (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e depois concentrada para gerar o composto do título (79 mg), que foi usado sem purificação adicional.

Preparação 17: Cloreto de 3-metoxiisoxazol-5-carbonila

[00228] A uma solução de ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (420 mg, 3 mmol) em THF (15 ml) e DMF (1 gota) foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila (650 µl, 7 mmol) a 0°C. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A solução foi concentrada *in vacuo* para gerar o composto do título como um óleo amarelo claro (430 mg).

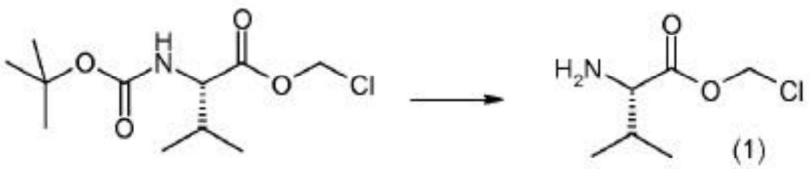
Preparação 18: Éster clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico



[00229] A uma mistura de ácido (*S*)-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (28,6 g, 130 mmol) e $NaHCO_3$ (44 g, 520 mmol) e Bu_4NHSO_4 (4,4 g, 13 mmol) em DCM (200 ml) e água (200 ml) foi adicionado sulfocloridato de clorometila (26 g, 158 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas, e depois foi extraída com DCM (3 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 300 ml), e a camada de DCM foi

purificada por coluna instantânea (éter de petróleo:EA = 15:1) para gerar o composto do título como um sólido amarelo (35 g). LC-MS: 266 [M+H].

Preparação 19: Éster clorometílico de ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico

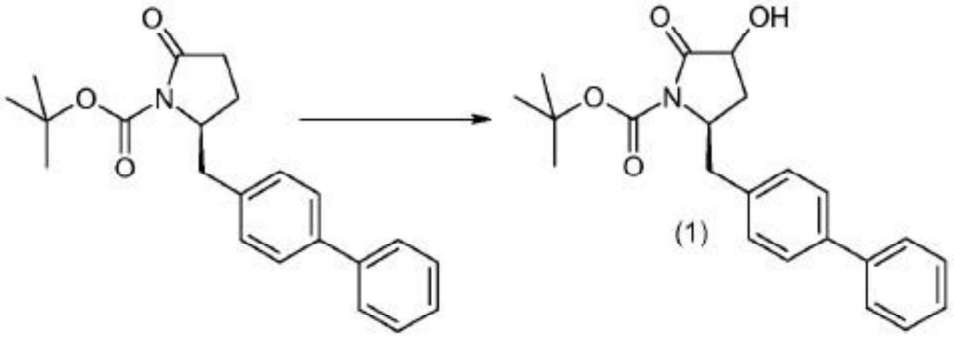


[00230] Uma solução de éster clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (35 g, 132 mmol) em DCM (200 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de TFA (50 ml) em DCM (100 ml) a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e depois concentrada *in vacuo* para gerar Composto 1 bruto como um óleo amarelo (21,8 g, LC-MS: 166 $[M+H]^+$.

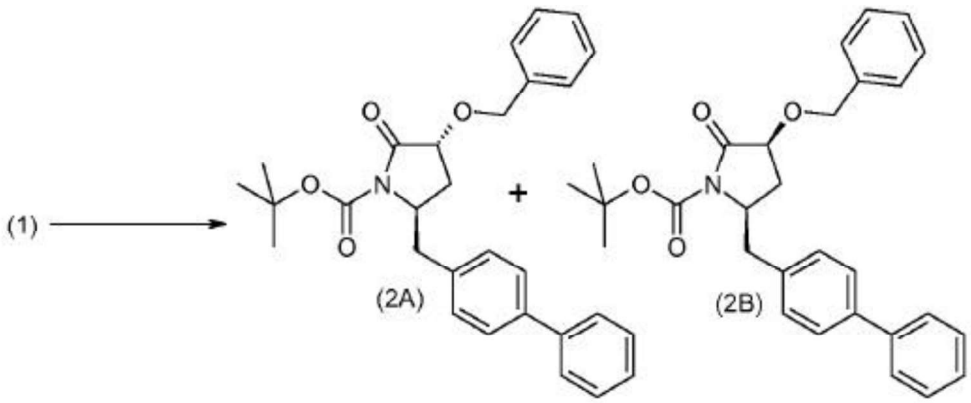
[00231] A uma mistura de Composto 1 (21,8 g, 139 mmol) e cloroformato de metila (12 ml, 157 mmol) em THF (1 litro) foi adicionado TEA (38 ml, 278 mmol) a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por coluna instantânea (éter de petróleo:EtOAc = 6:1) para gerar o composto do título como um sólido amarelo (20,3 g). LC-MS: 224 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,97-1,02 (m, 6H), 2,16-2,21 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 4,14

(d, *J* = 4 Hz, 1H), 5,76-5,91 (m, 2H).

Preparação 20: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanóico



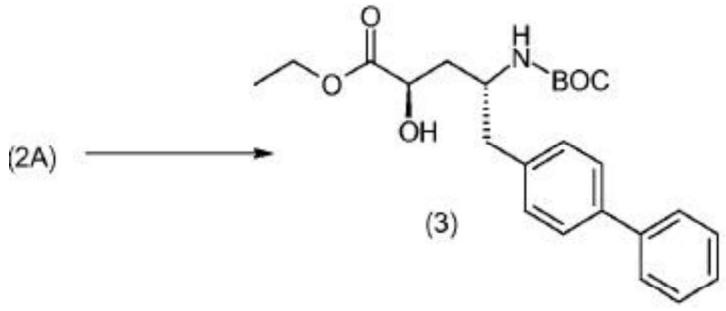
[00232] A uma solução agitada de éster *t*-butílico de ácido (*S*)-2-bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidina-1-carboxílico (4,4 g, 12,4 mmol) em THF anidro (70 ml) foi adicionada uma solução de 1 M de LiHMDS em THF (28 ml) ao longo de 15 minutos a -65°C sob nitrogênio. Após agitação por 3 horas a -65°C, oxodiperoximolibdênio(piridina)(hexametilfosforictriamida) (9 g, 18,6 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por mais 2 horas a -35°C, e depois $Na_2S_2O_3$ aquoso saturado (60 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi coletada e lavada com NH_4Cl aquoso saturado (60 ml x 3) e NaCl aquoso saturado (60 ml x 2), e depois seca sobre Na_2SO_4, e o solvente foi removido sob pressão reduzida para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 5:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (1,8 g). LC-MS: 757 [2M+Na].



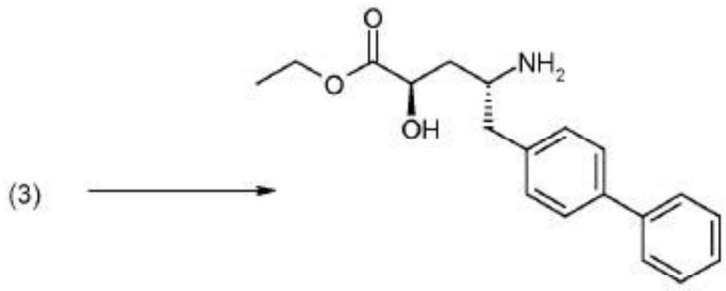
[00233] A uma solução de Composto 1 (1,8 g, 5,0 mmol) em DCM anidro (50 ml) foram adicionados DMAP (122 mg, 1 mmol) e Et_3N (1,5 g, 14,9 mmol) a 0°C sob nitrogênio. Após agitação por 0,5 hora a 0°C, cloreto de benzila (1,0 g, 7,4 mmol) foi adicionado ao longo de 15 minutos. A mistura foi agitada por mais 2 horas a 0°C, e depois $NaHCO_3$ aquoso saturado (50 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi coletada e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (50 ml x 2) e NaCl aquoso saturado (50 ml x 1), e depois seca sobre Na_2SO_4. Os sólidos foram retirados por filtração e o filtrado foi concentrado para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 4:1) para gerar o Composto 2A (471 mg) e o Composto 2B (883 mg) como sólidos brancos. LC-MS: 494 [M+Na]; 965 [2M+Na].

[00234] Composto 2A: ^{1}H-RNM (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,02 (m, 2H), 7,57-7,25 (m, 12H), 5,42 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 9H).

[00235] Composto 2B: ^{1}H-RNM (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,06 (m, 2H), 7,58-7,18 (m, 12H), 5,53-5,41 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,63 (m, 9H).



[00236] A uma solução agitada de Composto 2A (471 mg, 1 mmol) em EtOH anidro (10 ml) foi adicionado K_2CO_3 anidro (691 mg, 5 mmol) em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após agitação por 20 horas em temperatura ambiente, os sólidos foram retirados por filtração. Ao filtrado foram adicionados água (30 ml), DCM (30 ml) e NaCl aquoso saturado (5 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com DCM (30 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (50 ml), secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para gerar o produto bruto, que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:EtOAc = 6:1) para gerar o Composto 3 como um sólido branco (275 mg). LC-MS: 436 [M+Na], 849 [2M+Na].

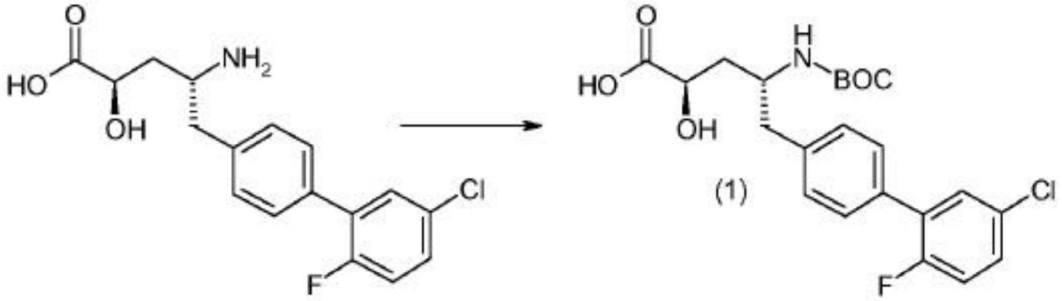


[00237] Ao EtOH (5 ml) foi adicionado cloreto de acetila (685 mg) a -30°C. Após agitação por 1 hora a -30°C, uma solução de composto 3 (275 mg, 665 µmol) em EtOH anidro (5 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida até 25°C e agitada por 3 horas a 25°C. Após evaporação do solvente, o resíduo foi lavado com Et_2O anidro gelado (10 ml) para gerar o composto do título como um sal de HCl sólido branco (207 mg). LC-MS: 314 [M+H], 649 [2M+Na].

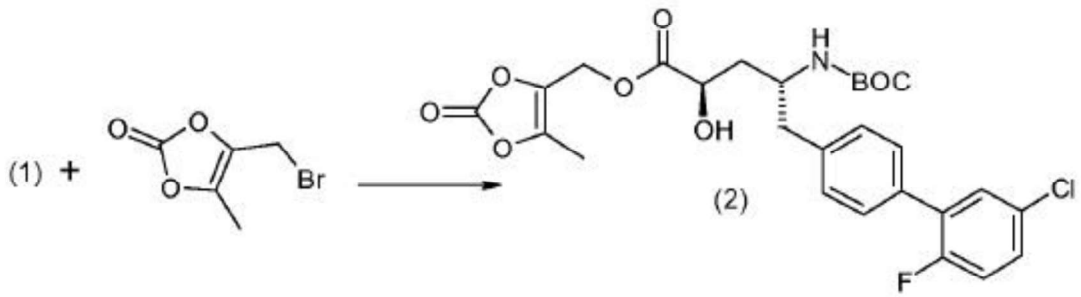
[00238] ^{1}H-RNM (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,99 (m, 3H), 7,66-7,64 (m, 4H), 7,48-7,35 (m, 5H), 6,08 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,97-2,95

(m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 3H).

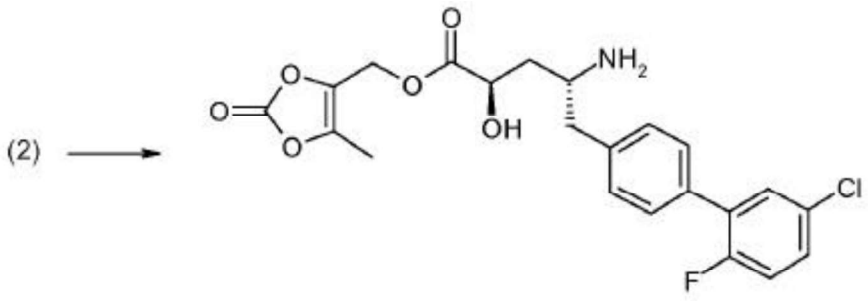
Preparação 21: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00239] A uma suspensão de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (sal de HCl; 10,3 g, 27,6 mmol) em THF (45 ml) foi adicionado NaOH aquoso (3,3 g, 82,8 mmol). Uma solução de $(BOC)_2O$ (9,6 g, 44,2 mmol) em THF (25 ml) foi adicionada gota a gota a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O THF foi removido e o resíduo foi dissolvido em água (50 ml). A solução foi acidificada até pH = 3 com HCl aquoso (2 N). O precipitado resultante foi retirado por filtração, e a torta foi lavada com água (20 ml) e purificação por cromatografia (DCM:MeOH = 20:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (9,0 g). LC-MS: 438 $[M+H]^+$.

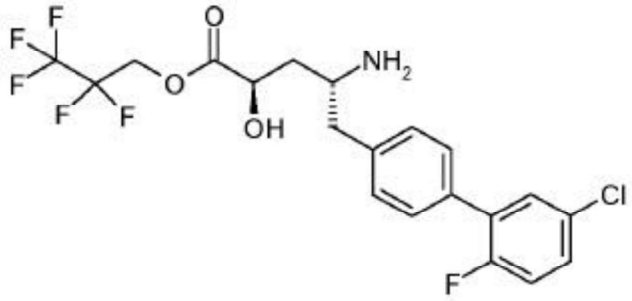


[00240] A uma solução de Composto 1 (2 g, 4,6 mmol) e 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (880 mg, 4,6 mmol) em DMF (20 ml) foram adicionados K_2CO_3 (947 mg, 6,8 mmol) e KI (152 mg, 0,9 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 2 horas, a mistura foi diluída com água (50 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 100 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia (DCM:EtOAc = 10:1) para gerar o Composto 2 como uma espuma amarela (2,3 g). LC-MS: 572 $[M+Na]^+$.



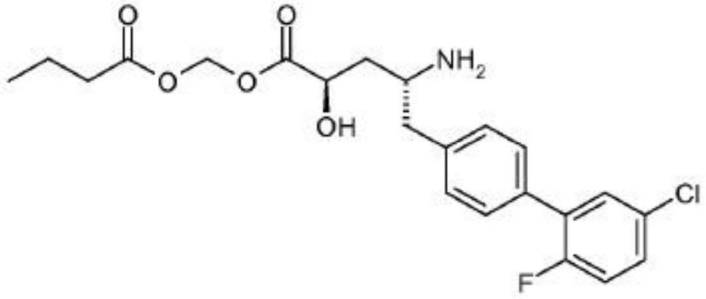
[00241] Uma solução de Composto 2 (2,3 g, 4,2 mmol) em HCl/dioxano (50 ml, 3,3 M) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi lavado com EtOAc (10 ml) para gerar o composto do título como um sólido branco (1,8 g). LC-MS: 450,0 [M+H]. ^{1}H-RNM (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,85-1,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,99 (br; 2H), 3,57 (br, 1H), 4,26-4,42 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,53-7,68 (m, 3H), 7,99 (s, 3H).

Preparação 22: Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



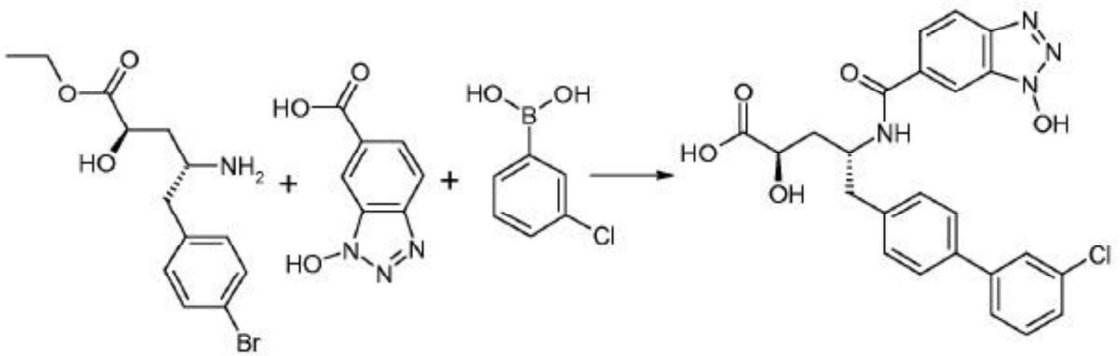
[00242] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

Preparação 23: Éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il-2-hidroxipentanóico



[00243] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

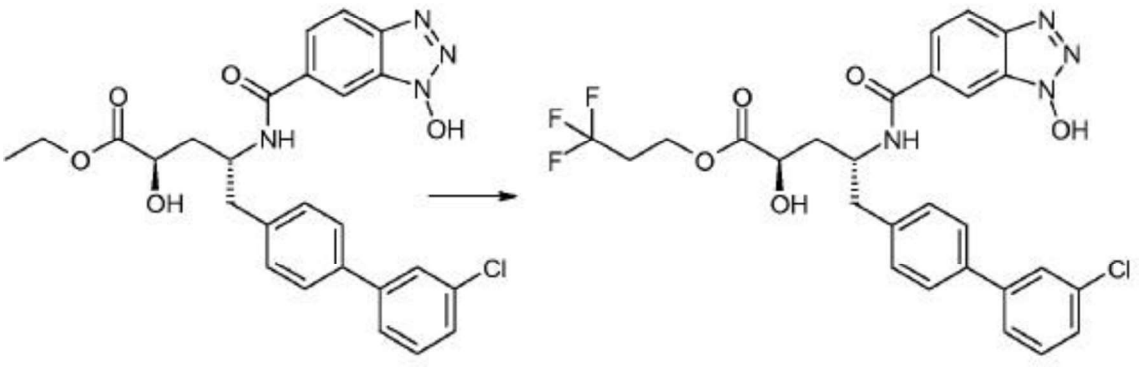
EXEMPLO 1A: Ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino] pentanóico



[00244] Ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (56,6 mg, 316 µmol) e HCTU (131 mg, 316 µmol)

foram combinados em DMF, e agitados por 5 minutos em temperatura ambiente. DIPEA (83 µl, 474 µmol) e éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanóico (50 mg, 0,2 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada por 10 minutos. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada (coluna C18, MeCN em água 20-70% com TFA 5%). As frações limpas foram liofilizadas (40 mg). Esses sólidos foram então combinados com ácido 3-clorofenilborônico (44,5 mg, 285 µmol), K_2CO_3 (66 mg, 474 µmol), EtOH (0,8 ml, 10 mmol) e água (0,2 ml, 10 mmol). SilicaCat®DPP-Pd (0,28 mmol/g de carregamento; 57 mg, 16 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi submetida ao microondas a 100°C por 10 minutos. A mistura foi filtrada e 1 M de LiOH em água (1,3 ml, 1,3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 minutos, evaporada sob pressão reduzida, e purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (20,2 mg, pureza 95%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{21}ClN_4O_5$, 481,12; encontrado 481,2.

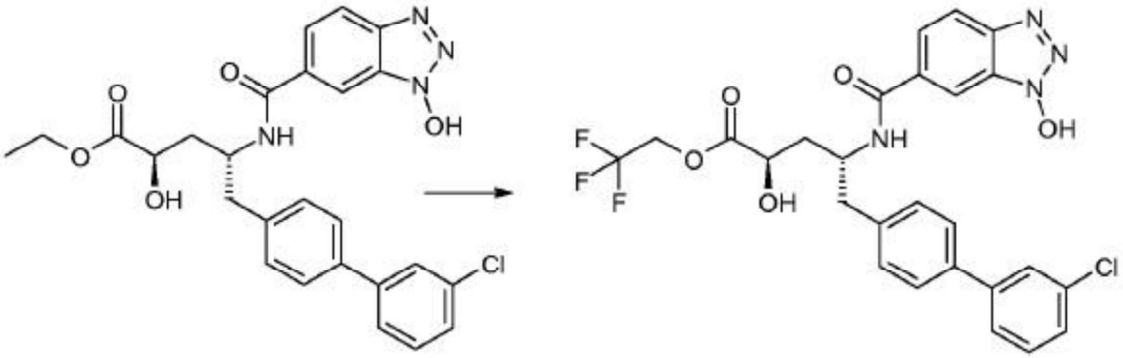
EXEMPLO 1B: Éster 3.3.3-trifluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00245] Quatro M de HCl em 1,4-dioxano (196 µl, 786

µmol) foram adicionados a uma solução de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (50,0 mg, 98,2 µmol) em 3,3,3-trifluorpropan-1-ol (336 mg, 3,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 70°C por 3 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar um sólido branco, que foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18 usando MeCN em água 40-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (18 mg, 100% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{24}ClF_3N_4O_5$, 577,14; encontrado 577,1.

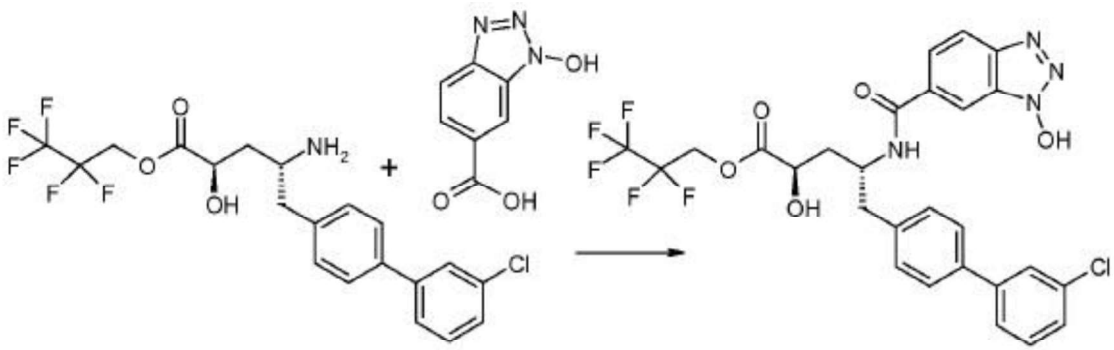
EXEMPLO 1C: Éster 2.2.2-trifluoretílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00246] Quatro M de HCl em 1,4-dioxano (196 µl, 786 µmol) foram adicionados a uma solução de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (50,0 mg, 98,2 µmol) em 2,2,2-trifluoretanol (215 µl, 3,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 100°C por 3 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar um líquido incolor transparente, que foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18 usando MeCN em

água 40-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (15,2 mg, 99% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{22}ClF_3N_4O_5$, 563,12; encontrado 563,2.

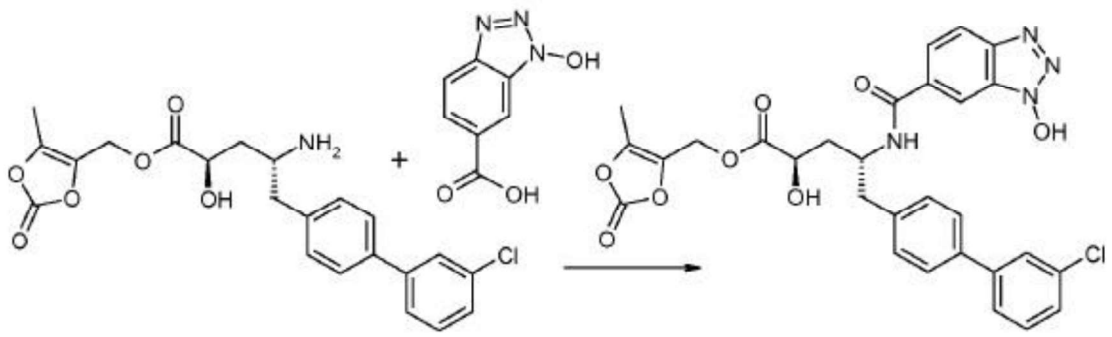
EXEMPLO 1D: Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol—5-carbonil)amino]pentanóico



[00247] HATU (37,9 mg, 99,6 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (14,9 mg, 83 µmol) em DMF (0,5 ml, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,0 mg, 66,4 µmol) foi adicionado à mistura, seguido por DIPEA (35 µl, 0,2 mmol) gota a gota ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sólido branco (2,9 mg, 100% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{22}ClF_5N_4O_5$, 613,12; encontrado 613,0.

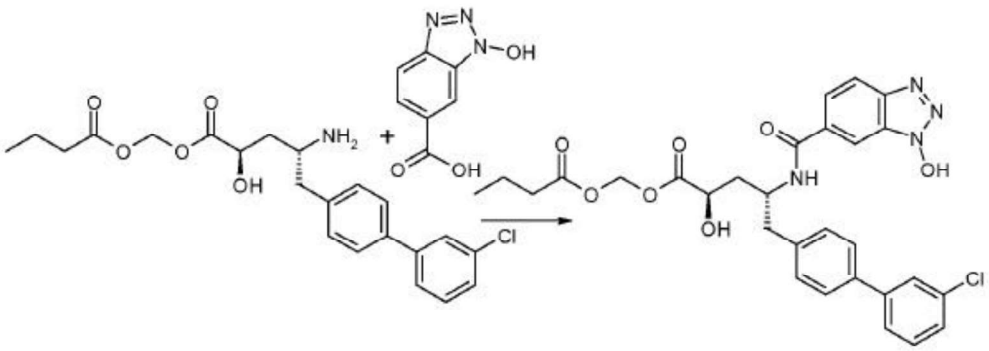
EXEMPLO 1E: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-

hidróxi1-4[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino] pentanóico



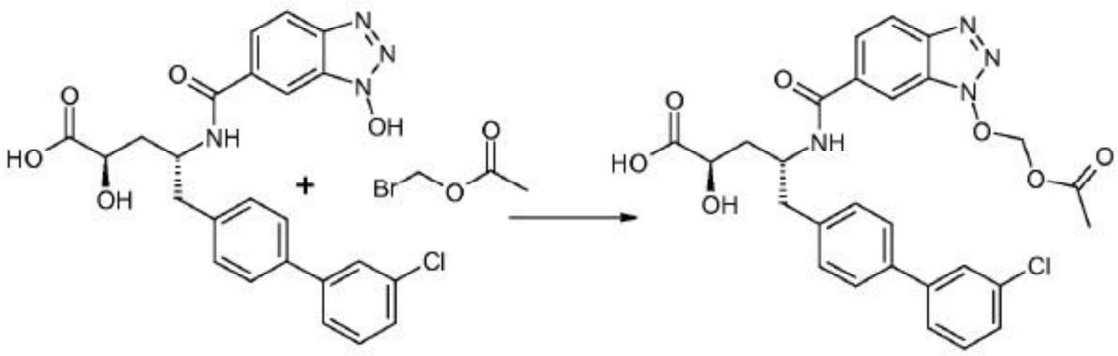
[00248] HATU (37,9 mg, 99,6 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (14,9 mg, 83 µmol) em DMF (0,5 ml, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (28,7 mg, 66,4 µmol) foi adicionado à mistura, seguido por DIPEA (35 µl, 0,2 mmol) gota a gota ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sólido branco (37,8 mg, 98,5% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{25}ClN_4O_8$: 593,14; encontrado 593,0.

EXEMPLO 1F: Éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]petanóico



[00249] HATU (37,9 mg, 99,6 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (14,9 mg, 83 µmol) em DMF (0,5 ml, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (27,9 mg, 66,4 µmol) foi adicionado à mistura, seguido por DIPEA (35 µl, 0,2 mmol) gota a gota ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sólido branco (5,2 mg, 98,2% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{29}ClN_4O_7$, 581,17; encontrado 581,2.

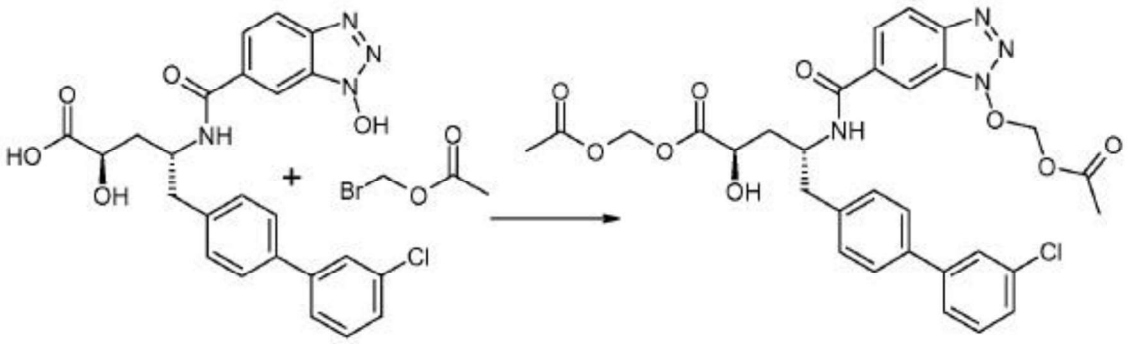
EXEMPLO 1G: Ácido (*2R,4R*)-4-[(3-acetoximetoxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00250] Quatro M de HCl em 1,4-dioxano (270 ml, 1,1

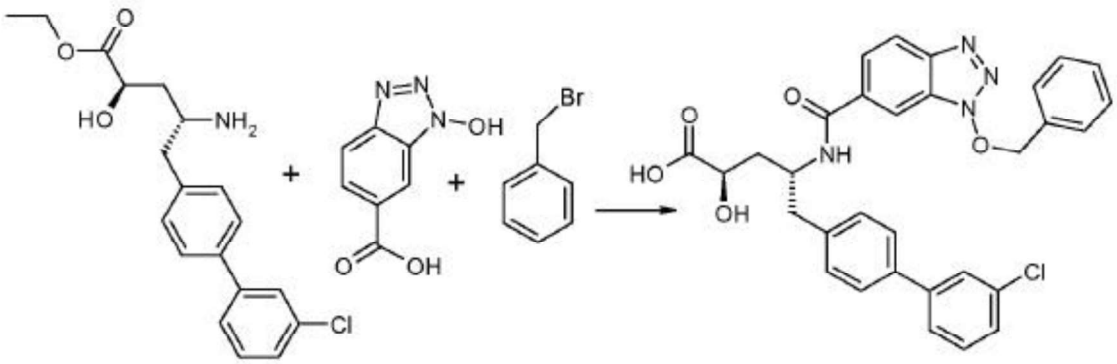
mmol) foram adicionados a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (130 mg, 270 µmol) em álcool benzílico (559 µl, 5,4 mmol), e ela foi agitada a 60°C por 1,5 hora. A mistura foi então purificada (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar um sólido esbranquiçado. Acetato de bromometila (45,5 mg, 297 µmol) foi adicionado a uma solução desse sólido esbranquiçado e K_2CO_3 (82,2 mg, 595 µmol) em DMF (3,1 ml, 40,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então purificada (cromatografia em coluna, coluna pequena, usando MeCN em água 40-90% com TFA 0,05%) para gerar um líquido viscoso incolor transparente. Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 30,0 mg, 13,5 µmol) foi adicionado a uma solução desse líquido viscoso incolor transparente em MeOH (4,1 ml, 102 mmol), e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio por 30 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para gerar um líquido incolor transparente. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 30-85% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título (14,0 mg) como um sólido branco. MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$, 553,14; encontrado 553,1

EXEMPLO 1H: Éster acetoximetílico de ácido (*2R,4R*)-4-[(3-acetoximetoxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00251] Et_3N (7,0 µl, 50 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (20,0 mg, 42 µmol e acetato de bromometila (6,52 µl, 67 µmol) em acetona (1,3 ml, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada em um frasco lacrado a 65°C por 5 horas. TFA/DCM 1:1 (0,50 ml, 3,1 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada para gerar um líquido amarelo transparente. O líquido bruto foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título (5,2 mg, 100% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{29}ClN_4O_9$, 625,16; encontrado 625,1.

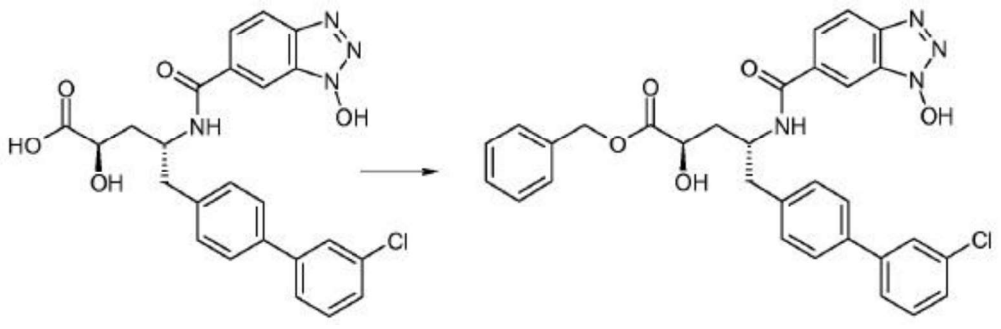
EXEMPLO 1I: Ácido (*2R,4R*)-4-[(3-benziloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00252] HATU (246 mg, 647 µmol) foi adicionado a uma

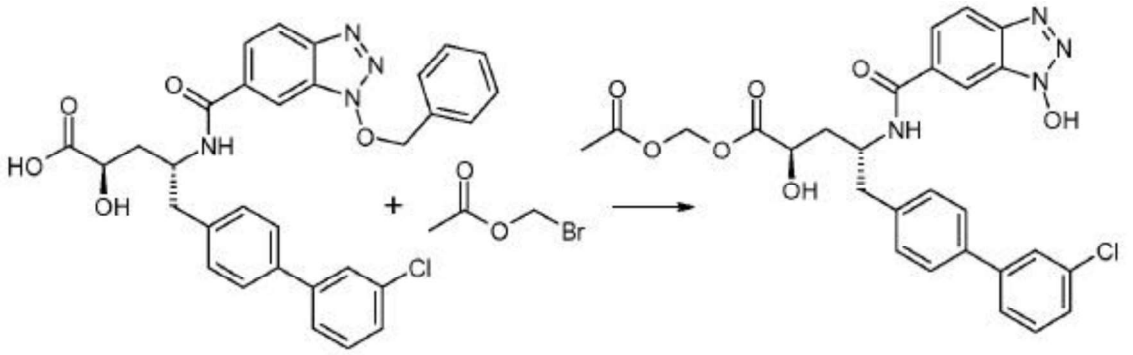
solução de ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (116 mg, 647 µmol) em DMF (2,0 ml, 25,8 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. DIPEA (225 µl, 1,3 mmol) foi adicionado à mistura, seguido por éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (150 mg, 431 µmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Três M de LiOH em água (1,7 ml, 5,2 mmol) foram adicionados à mistura e agitados em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi então purificada (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 40-90% com TFA 0,05%) para gerar um sólido branco. Brometo de benzila (41 µl, 345 µmol) foi adicionado a uma solução desse sólido em acetona (3,0 ml, 40,8 mmol). Et_3N (54 µl, 388 µmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 50°C por 2 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido amarelo transparente resultando bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 40-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título (201 mg, 100% de pureza) como um sólido branco. MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$, 571,17; encontrado 571.

EXEMPLO 1J: Éster benzílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00253] Quatro M de HCl em 1,4-dioxano (270 µl, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (130 mg, 270 µmol) em álcool benzílico (559 µl, 5,4 mmol), e a mistura resultante foi agitada a 60°C por 15 minutos. A mistura foi purificada por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18 usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido esbranquiçado (16,0 mg, 99,2% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$, 571,17; encontrado 571,1.

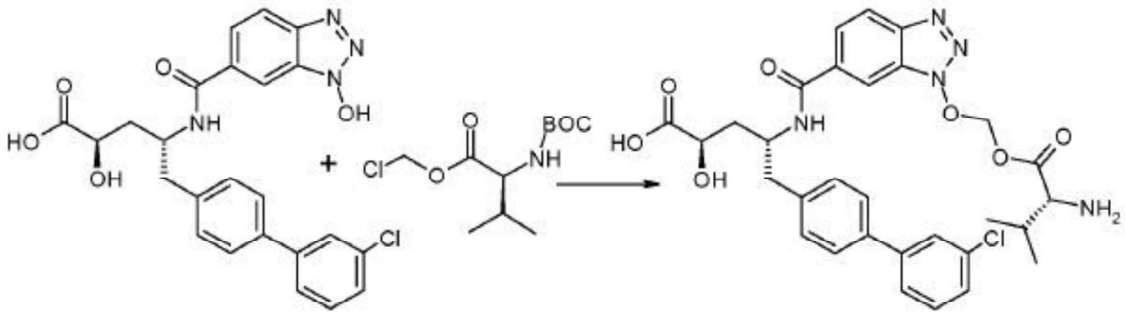
EXEMPLO 1K: Éster acetoximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00254] Acetato de bromometila (6,7 µl, 68,3 µmol) e Et_2O (11,7 µl, 84 µmol) foram adicionados a uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-[(3-benziloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,0 mg, 52,5 µmol) em acetona (1,0 ml, 13,6 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 45°C por 1 hora. Uma gota de AcOH foi adicionada para neutralizar a reação e a mistura foi concentrada para gerar um líquido

amarelo transparente. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 40-90% com TFA 0,05%) para gerar um sólido branco. O sólido foi dissolvido em THF (1,0 ml, 12,3 mmol) e Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 5,8 mg, 2,6 µmol) foi adicionado à solução, que foi agitada sob hidrogênio por 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para gerar um líquido incolor transparente. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em escala preparativa em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (10,0 mg, 99% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$, 553,14; encontrado 553,1.

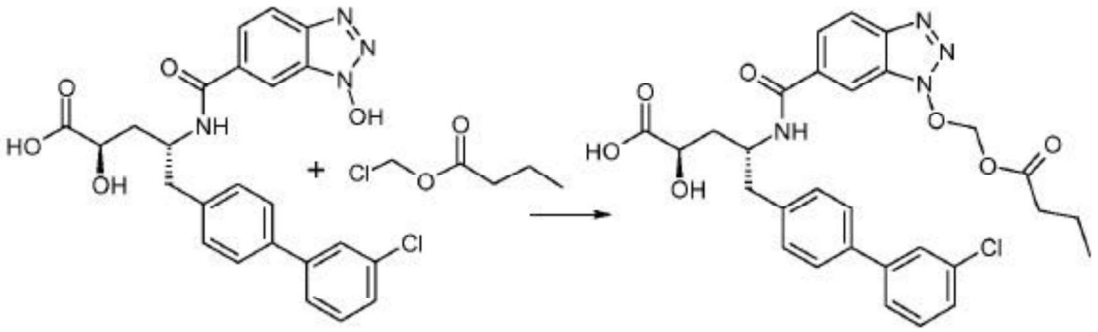
EXEMPLO 1L: Ácido (*2R,4R*)-4-{[3-((*R*)-2-amino-3-metilbutiriloximetoxi)-3H-benzotriazol-5-carbonil]amino}-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-pentanóico



[00255] Et_3N (7,0 µl, 50 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (20,0 mg, 42 µmol e éster clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (17,7 mg, 67 µmol) em acetona (1,3 ml, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada em um frasco

lacrado a 65°C por 5 horas. TFA/DCM 1:1 (0,50 ml, 3,1 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada para gerar um líquido amarelo transparente. O líquido bruto foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sal de HCl sólido branco (6,2 mg, 96% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$, 610,20; encontrado 610,1.

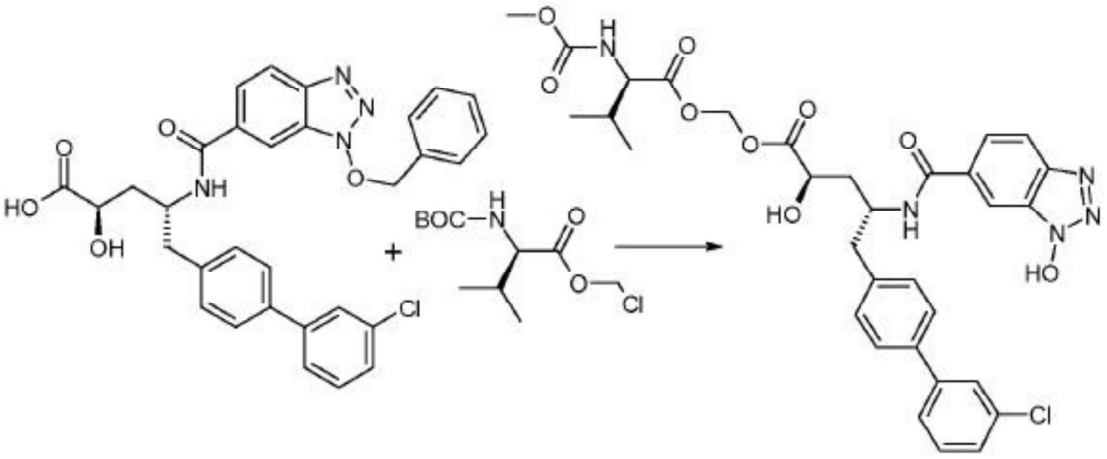
EXEMPLO 1M: Ácido (*2R,4R*)-4-[(3-butiriloximetoxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]-5-3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00256] Et_3N (7,0 µl, 50 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (20,0 mg, 42 µmol e butirato de clorometila (8,3 µl, 67 µmol) em acetona (1,3 ml, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada em um frasco lacrado a 65°C por 5 horas. A mistura foi então concentrada para gerar um líquido amarelo. O líquido bruto foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido

branco (3,3 mg, 94% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{29}ClN_4O_7$, 581,17; encontrado 581,1.

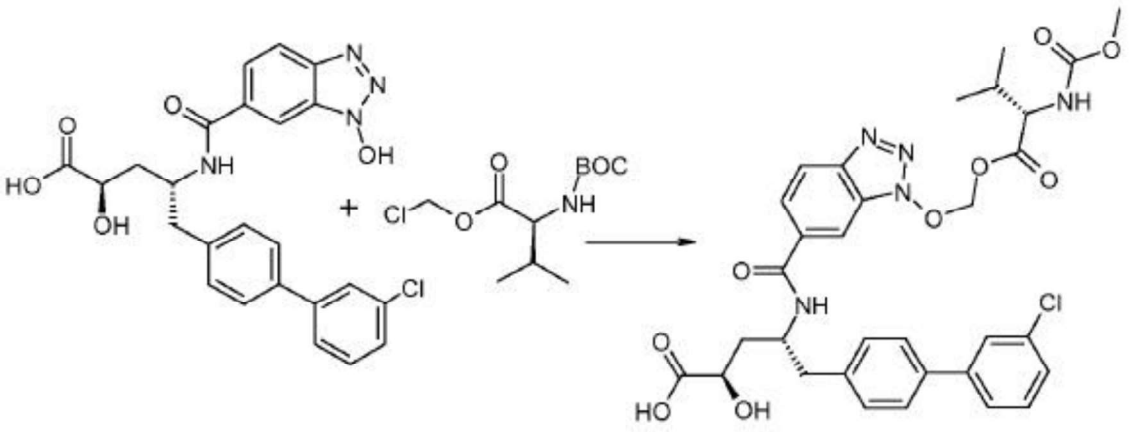
EXEMPLO 1N: Éster (*R*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00257] Éster clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18,1 mg, 68,3 µmol) e Et_3N (11,7 µl, 84 µmol) foram adicionados a uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-[(3-benziloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil) amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,0 mg, 52,5 µmol) em acetona (1,00 ml, 13,6 mmol) e agitada a 60°C por 3 horas. A mistura foi concentrada para gerar um líquido amarelo, que foi combinado com TFA/DCM 1:1 (1,0 ml, 6,2 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido bruto resultante foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar um sólido branco. O sólido foi dissolvido em DCM (0,5 ml, 7,8 mmol) a 0°C. Cloroformato de metila (6,1 µl, 78,8 µmol) foi adicionado, seguido por Et_3N (18,3 µl, 131 µmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura

ambiente por 30 minutos. Uma gota de AcOH foi adicionada para neutralizar a reação, e a mistura foi concentrada para gerar um líquido amarelo transparente. O líquido bruto foi combinado com Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 5,8 mg, 2,6 µmol) e agitado sob hidrogênio por 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para gerar um líquido amarelo transparente. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em escala preparativa em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sal de TFA sólido branco (7,5 mg, 99% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{32}H_{34}ClN_5O_9$, 668,20; encontrado 668,1

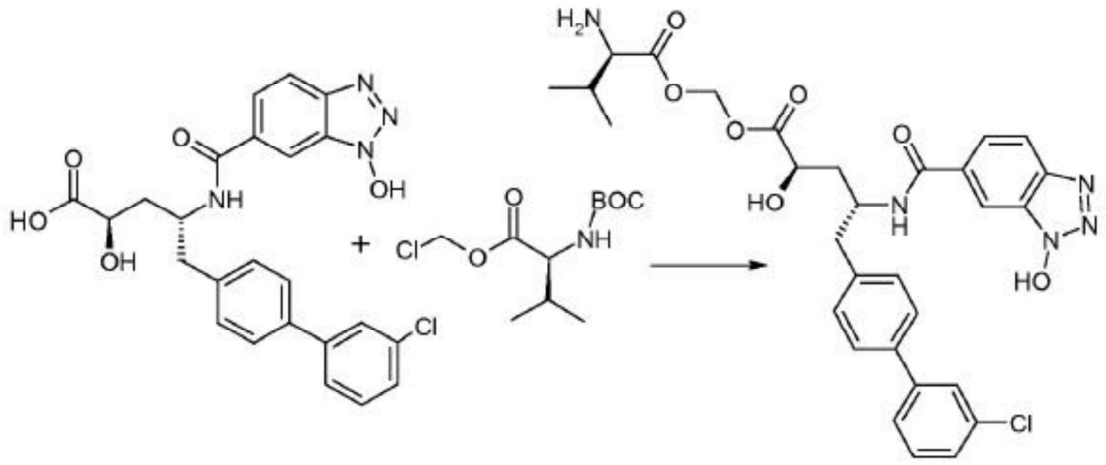
EXEMPLO 10: Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[3-((*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetoxi)-3H-benzotriazol-5-carbonil]amino} pentanóico



[00258] Et_3N (7,0 µl, 50 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico (20,0 mg, 42 µmol e éster

clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (17,7 mg, 67 µmol) em acetona (1,3 ml, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada em um frasco lacrado a 65°C por 5 horas. A mistura foi então concentrada para gerar um líquido amarelo. Cloroformato de metila (4,8 ml, 62 µmol) foi adicionado a uma solução do líquido amarelo e Et_3N (11,6 µl, 83 µmol) em DCM (0,5 ml, 7,8 mmol) a 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido incolor transparente resultante foi purificado por HPLC em escala preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05% para gerar o composto do título como um sal de TFA sólido branco (5,1 mg, 99% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{32}H_{34}ClN_5O_9$, 668,20; encontrado 668.

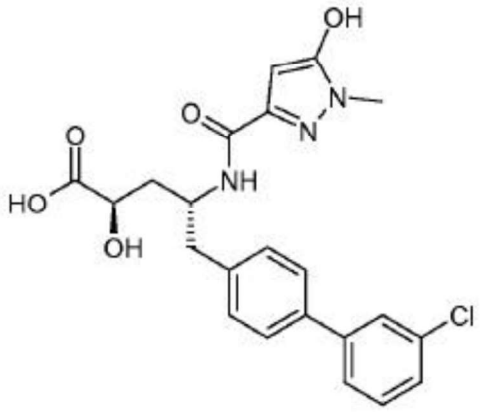
EXEMPLO 1P: Éster (*R*)-2-amino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-hidróxi-3H-benzotriazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00259] Éster clorometílico de ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18,1 mg, 68,3 µmol) e

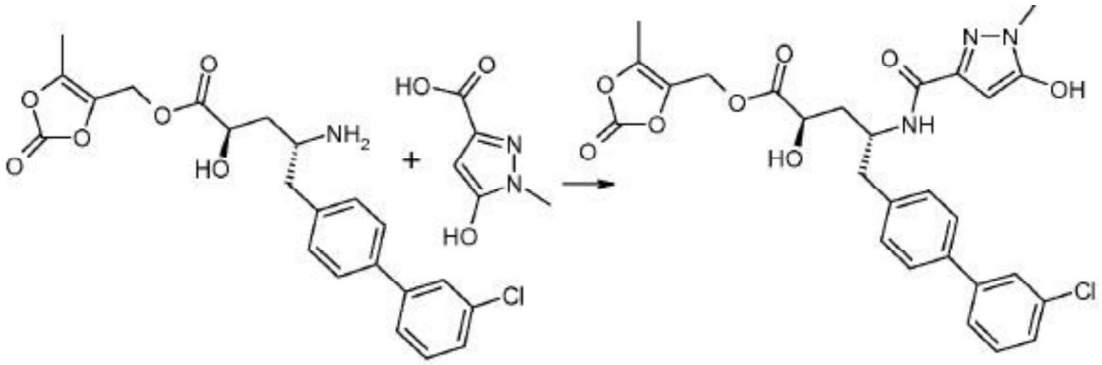
Et_3N (11,7 µl, 84 µmol) foram adicionados a uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-[(3-benziloxi-3H-benzotriazol-5-carbonil) amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,0 mg, 52,5 µmol) em acetona (1,00 ml, 13,6 mmol) e agitada a 60°C por 3 horas. A mistura foi concentrada para gerar um líquido amarelo, que foi combinado com TFA/DCM 1:1 (1,0 ml, 6,2 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido bruto resultante foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar um sólido branco. O sólido foi dissolvido em THF (1,0 ml) e Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 5,8 mg, 2,6 µmol) foi adicionado à solução, que foi agitada sob hidrogênio por 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para gerar um líquido amarelo transparente. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em escala preparativa em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sal de TFA sólido branco (6,5 mg, pureza 98%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$, 610,20; encontrado 610,1.

EXEMPLO 2A: Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino] pentanóico



[00260] Ácido 5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (19,6 mg, 138 µmol) foi combinado com HCTU (56,9 mg, 138 µmol) em DMF. A mistura foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente antes da adição de DIPEA (72 µl, 413 µmol) e éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (50 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. EtOH (402 µl, 6,9 mmol) e 1 M de LiOH em água (1,1 ml, 1,1 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (6,4 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{22}ClN_3O_5$, 444,12; encontrado 444,4.

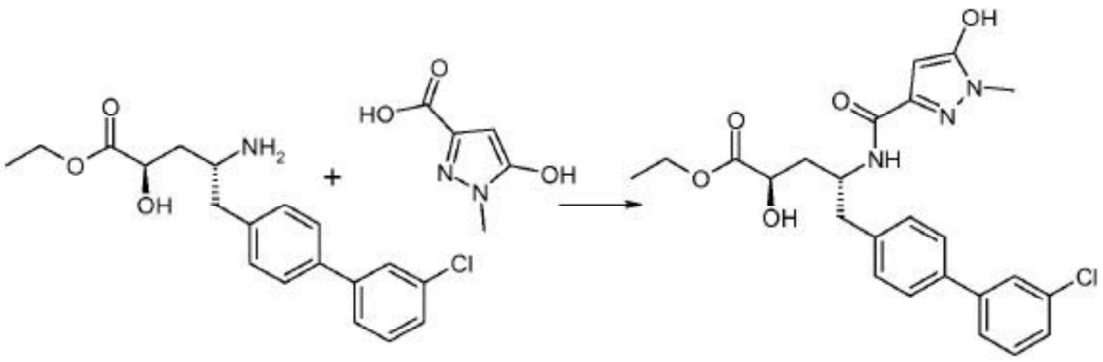
EXEMPLO 2B: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino] pentanóico



[00261] Ácido 5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (5,6 mg, 39 µmol) e HCTU (16,2 mg, 39 µmol) foram combinados em DMF (166 µl, 2,1 mmol) e agitados em temperatura ambiente por 15 minutos. DIPEA (19 µl, 0,1

mmol) e éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (15,4 mg, 36 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (7 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{26}ClN_3O_8$, 556,14; encontrado 556,1.

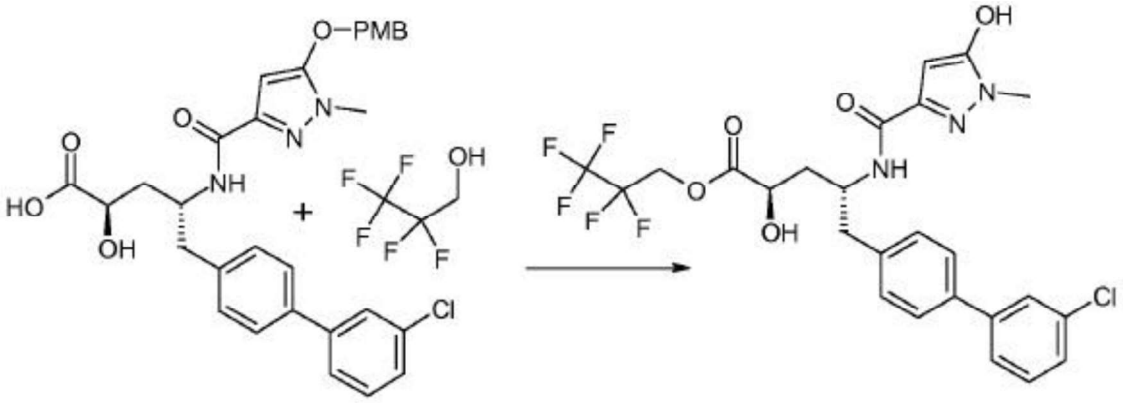
EXEMPLO 2C: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00262] Ácido 5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (122 mg, 862 µmol) e HATU (361 mg, 949 µmol) foram combinados em DMF (1,0 ml, 13 mmol) e agitados por 10 minutos. Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,0 mg, 86 µmol) e DIPEA (165 µl, 949 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em AcOH-água 50% (1,5 ml), filtrado, purificado por HPLC preparativa de fase reversa, e liofilizado para gerar o composto do título

(11,1 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{26}ClN_3O_5$, 472,16; encontrado 472,2.

EXEMPLO 2D: Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico

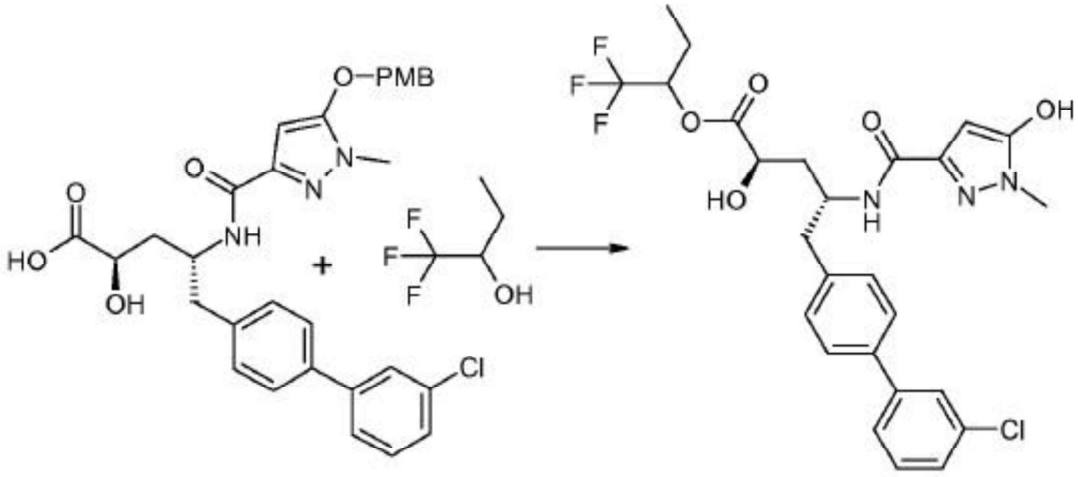


[00263] Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil] amino}pentanóico (28,0 mg, 49,6 µmol) foi combinado com HOBt (40,2 mg, 298 µmol) e EDC (53 µl, 0,3 mmol) em DCM (0,4 ml, 6 mmol). A solução resultante foi agitada por 15 minutos, antes da adição de 2,2,3,3,3-pentaflúor-1-propanol (39,6 µl, 397 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente e a reação monitorada quanto ao término. Após 4 horas, a mistura foi concentrada por evaporação rotatória e o resíduo foi purificado (coluna de fase reversa).

[00264] O resíduo foi dissolvido em EtOAc (842 µl, 8,6 mmol) e Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 31,9 mg, 14 µmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada sob hidrogênio por 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado

por HPLC preparativa para gerar o composto do título (4,9 mg, 100% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{23}ClF_5N_3O_5$, 576,12; encontrado 576,1.

EXEMPLO 2E: Éster 1-trifluormetilpropílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico

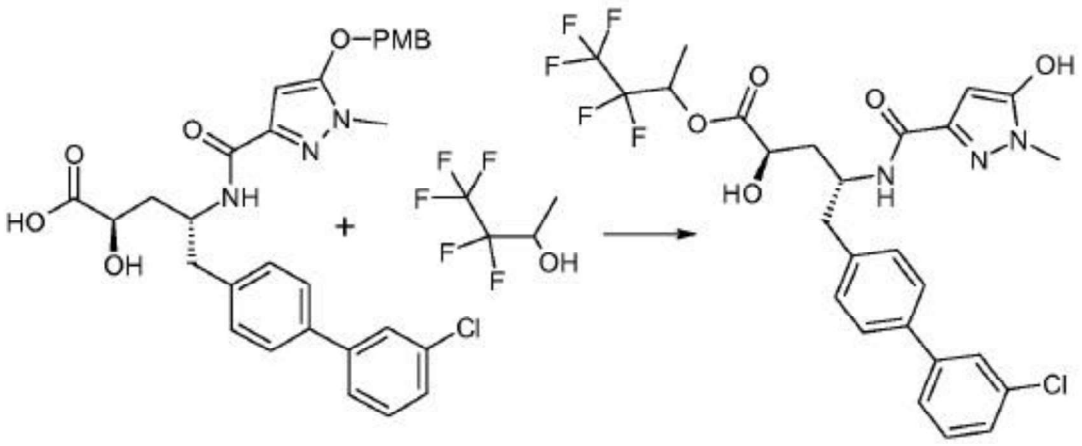


[00265] Ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil] amino}pentanóico (28,0 mg, 49,6 µmol) foi combinado com HOBt (40,2 mg, 298 µmol) e EDC (53 µl, 0,3 mmol) em DCM (0,4 ml, 6 mmol). A solução resultante foi agitada por 15 minutos, antes da adição de 1,1,1-triflúor-2-butanol (50,9 mg, 397 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente e a reação monitorada quanto ao término. Após 4 horas, a mistura foi concentrada por evaporação rotatória e o resíduo foi purificado (coluna de fase reversa).

[00266] O resíduo foi dissolvido em EtOAc (842 µl, 8,6 mmol), e Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 31,9 mg, 14 µmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada sob hidrogênio por 1 hora. O

solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (1,3 mg, 99% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{26}ClF_3N_3O_5$, 554,16; encontrado 554,1.

EXEMPLO 2F: Éster 2,2,3,3,3-pentaflúor-1-metilpropílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino] pentanóico

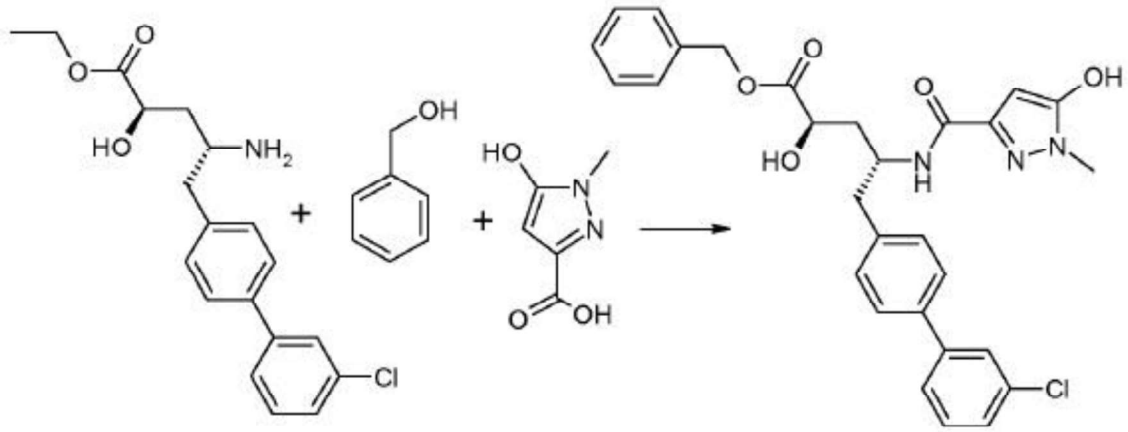


[00267] Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil] amino}pentanóico (28,0 mg, 49,6 µmol) foi combinado com HOBt (40,2 mg, 298 µmol) e EDC (53 µl, 0,3 mmol) em DCM (0,4 ml, 6 mmol). A solução resultante foi agitada por 15 minutos, antes da adição de 3,3,4,4,4-pentaflúor-2-butanol (65,2 mg, 397 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente, e a reação monitorada quanto ao término. Após 4 horas, a mistura foi concentrada por evaporação rotatória e o resíduo foi purificado (coluna de fase reversa).

[00268] O resíduo foi dissolvido em EtOAc (842 µl, 8,6 mmol), e Pd/C 10%, 50% de umidade (0,45 mmol/g de carregamento; 31,9 mg, 14 µmol) foi adicionado. A mistura

resultante foi agitada sob hidrogênio por 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (1,8 mg, pureza 98%). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{25}ClF_5N_3O_5$, 590,14; encontrado 590,1.

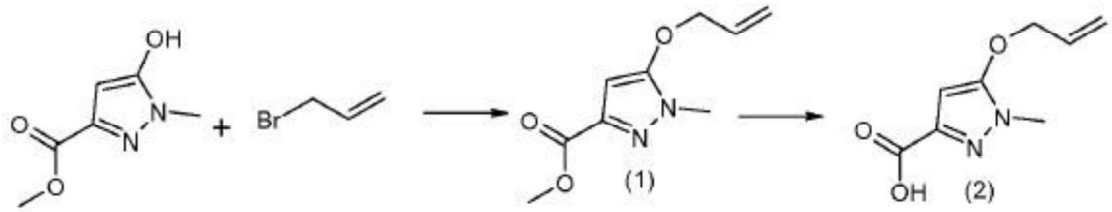
EXEMPLO 2G: Éster benzílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00269] Uma mistura de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (150,0 mg, 431 µmol), álcool benzílico (446,2 µl, 4,3 mmol) e 4,0 M de HCl em 1,4-dioxano (431 µl, 1,7 mmol) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois a 50°C por 1 hora. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida. Ácido 5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (30,6 mg, 216 µmol) e HATU (98,4 mg, 259 µmol) foram agitados em DMF (0,5 ml, 5 mmol) por 10 minutos, e depois adicionados à mistura concentrada, juntamente com DIPEA (113 µl, 647 µmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

dissolvido em AcOH-água 50% (5 ml), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o composto do título (81,4 mg).

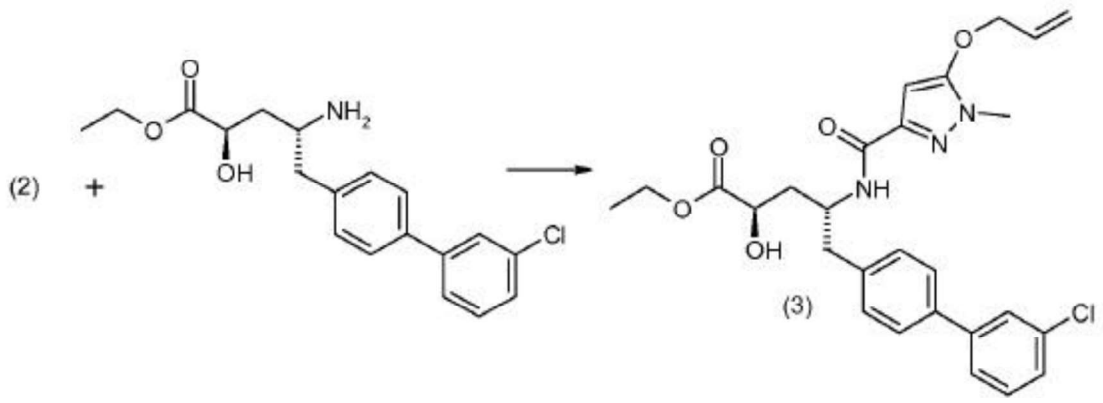
EXEMPLO 2H: Éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



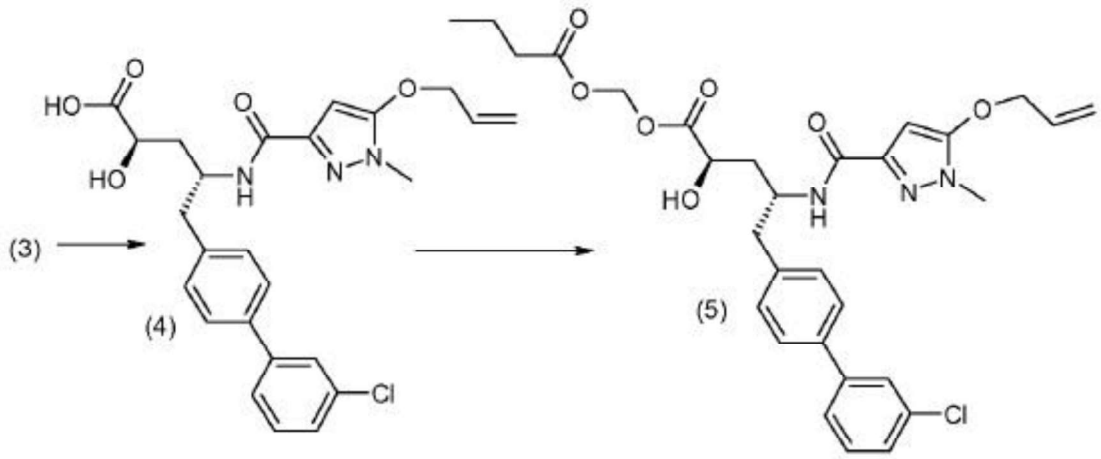
[00270] A uma solução de éster metílico de ácido 5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3 g, 19,2 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado K_2CO_3 (2,7 g, 19,2 mmol) em temperatura ambiente. Após 10 min, brometo de alila (2,3 g, 19,2 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água (150 ml) foi adicionada, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (50 ml) e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi então evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (sílica gel: trama de 200-300, eluída com PE:EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (3 g). LC-MS: 197 $[M+H]^+$.

[00271] A uma solução de Composto 1 (3 g, 15 mmol) em THF (30 ml) foi adicionada uma solução de LiOH (550 mg, 23 mmol) em água (15 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e depois concentrada *in vacuo*. Água foi adicionada (20 ml) ao resíduo, e a mistura

foi lavada com EtOAc (20 ml). A camada aquosa foi acidificada com HCl aquoso 1 N até pH = 3 e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (30 ml), e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi então evaporada para gerar o Composto 2 como um sólido branco (2,3 g). LC-MS: 183 $[M+H]^+$.

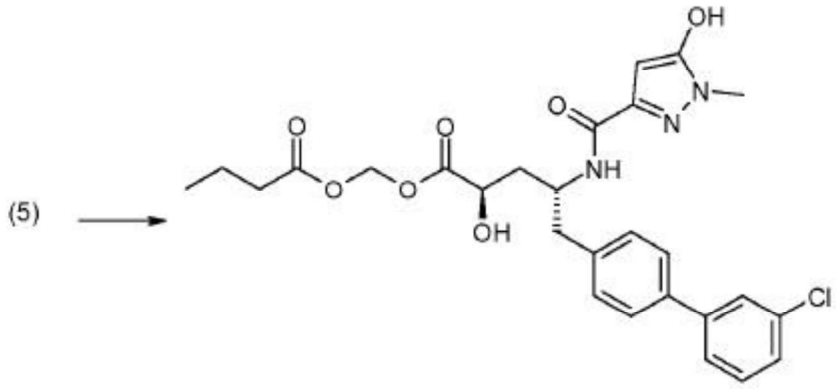


[00272] A uma solução de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-2-hidróxi-5-(3'-metilbifenil-4-il)pentanóico (13 g, 7,1 mmol) e Composto 2 (2,7 g, 7,1 mmol) em DMF (30 ml) foram adicionados PyBOP (3,7 g, 7,1 mmol) e DIPEA (1,8 g, 14,2 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água foi adicionada (200 ml), a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (100 ml) e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (sílica gel: trama de 200-300; eluída com PE:EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para gerar o Composto 3 como um sólido amarelo claro (2,4 g). LC-MS: 512 $[M+H]^+$.



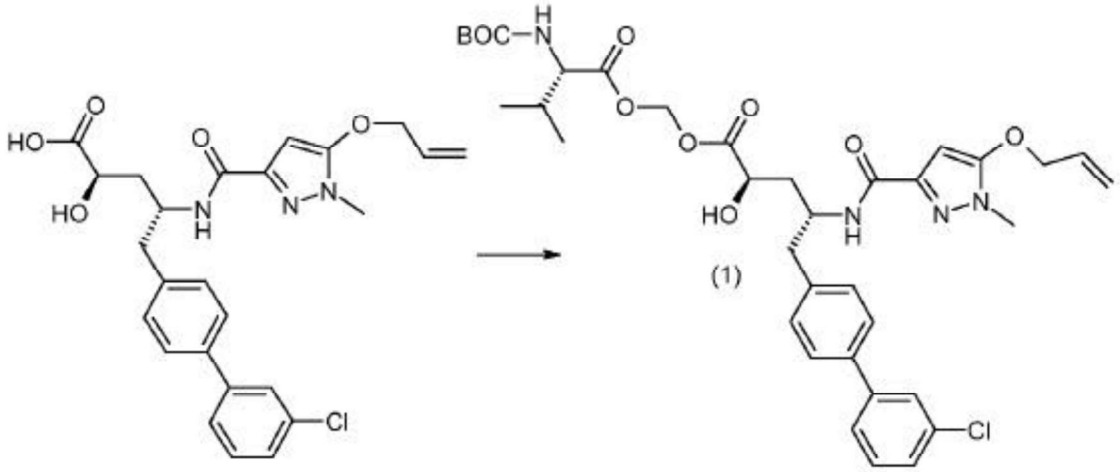
[00273] A uma solução de Composto 3 (2,4 g, 4,7 mmol) em THF (20 ml) e água (10 ml) foi adicionado LiOH (169 mg, 7 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada, água foi adicionado (50 ml) e a mistura foi lavada com EtOAc (2 x 20 ml). A camada aquosa foi acidificada com HCl aquoso 1 N até pH = 3 e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (50 ml) e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi então evaporada para gerar o Composto 4 como um sólido amarelo (2 g). LC-MS: 484 $[M+H]^+$.

[00274] Uma suspensão de Composto 4 (400 mg, 830 µmol), NaI (248 mg, 1,7 mmol) e lutidina (173 mg, 1,7 mmol) em butirato de clorometila (2 ml) foi agitada a 50°C por 5 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (40 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica gel (sílica gel: trama de 200-300; eluída com PE:EtOAc de 5:1 a 2:1) para gerar o Composto 5 como um sólido amarelo claro (200 mg). LC-MS: 584 $[M+H]^+$.

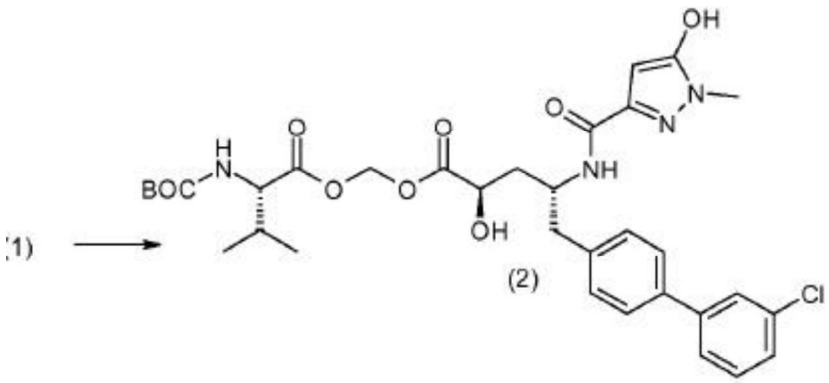


[00275] A uma solução de Composto 5 (140 mg, 240 µmol) em DCM (5 ml) foram adicionados $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 70 µmol), Et_3SiH (83 mg, 720 µmol) e AcOH (43 mg, 720 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 150 x 21,2 mm, 5 µ; MeCN-H_2O (TFA 0,1%) de 60% a 80%] para gerar o composto do título como um óleo amarelo (20 mg). LC-MS: 544 $[M+H]^+$. ^1H-RNM (CD_3OD, 400 Hz): δ 0,93 (t, 3H), 1,62 (q, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,97-2,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 5,75 (dd, 2H), 7,35- 7.41 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 4H).

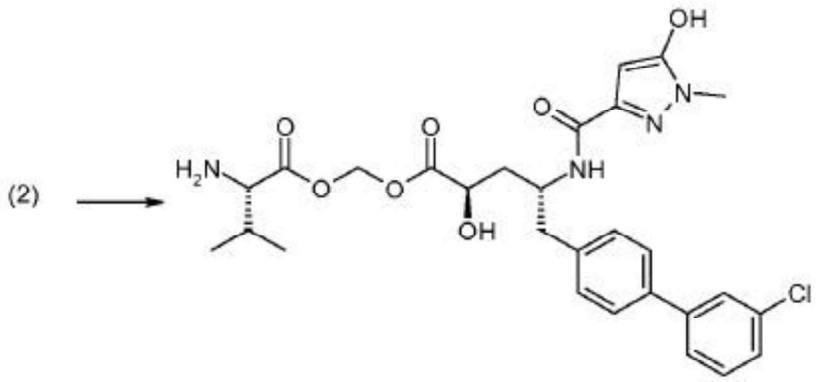
EXEMPLO 2I: Éster (*S*)-2-amino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00276] Ácido 5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-pentanóico (400 mg, 830 µmol), NaI (248 mg, 1,7 mmol) e lutidina (173 mg, 1,7 mmol) em éster clorometílico de ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (2 ml) foi agitada a 50°C por 2 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (40 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica gel (sílica gel: trama de 200-300; eluída com PE:EtOAc de 5:1 a 2:1) para gerar o Composto 1 como um sólido amarelo claro (290 mg). LC-MS: 713 $[M+H]^+$.

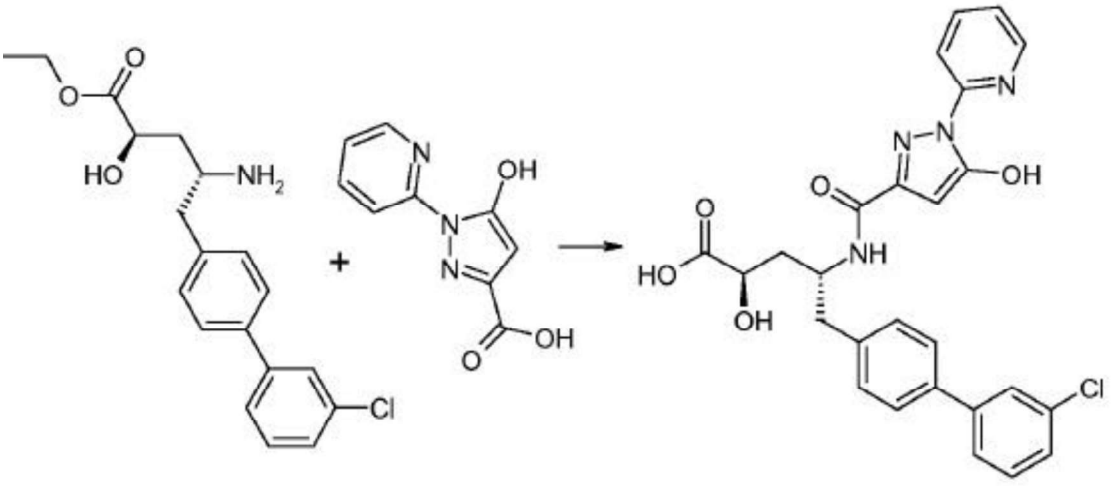


[00277] A uma solução de Composto 1 (290 mg, 0,4 mmol) em THF (5 ml) foram adicionados $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 60 µmol) e ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (312 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (30 ml), lavado com $NaHCO_3$ 5% (2 x 15 ml), seco sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrado para gerar o Composto 2 bruto como um sólido marrom (220 mg). LC-MS: 673 $[M+H]^+$.



[00278] A uma solução de 1 M de HCl (g) em dioxano (5 ml) foi adicionado Composto 2 (220 mg, 330 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 150 x 21,2 mm, 5 µ; MeCN-H_2O (TFA 0,1%) de 35% a 45%] para gerar o composto do título como um sólido amarelo (100 mg). LC-MS: 573 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (DMSO-d_6, 400 Hz): δ 0,97 (d, 6H), 1,82-1,85 (m, 1H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,16-2,19 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,99-4,01 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 4,23-4,25 (m, 1H), 5,84 (dd, 2H), 7,28-7,47 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,55 (br, 2 H).

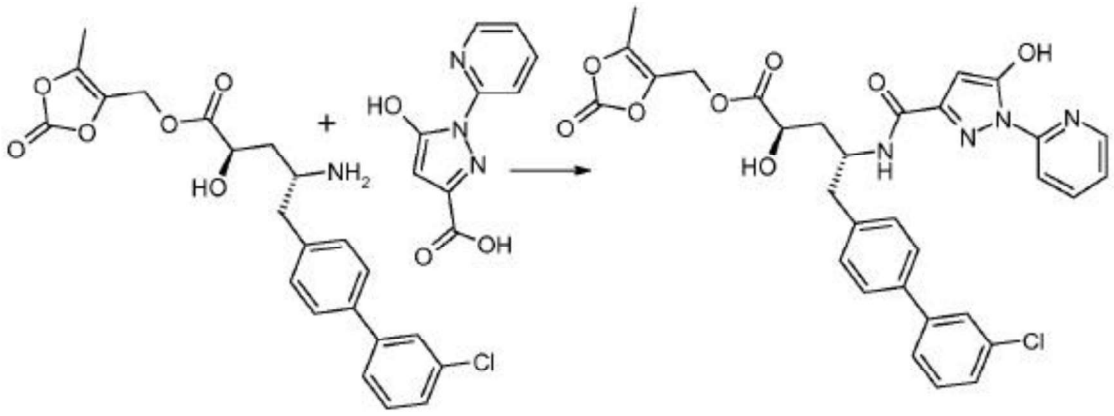
EXEMPLO 3A: Ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00279] Ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-

carboxílico (59,0 mg, 287 µmol) e HCTU (131 mg, 316 µmol) foram combinados em DMF (1,3 ml, 17,2 mmol) e agitados em temperatura ambiente por 15 minutos. Éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (100 mg, 0,3 mmol) e DIPEA (150 µl, 862 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOH e uma solução de 1 M de LiOH em água (1,4 ml, 1,4 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e depois evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (85 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}ClN_4O_5$, 507,14; encontrado 507,1.

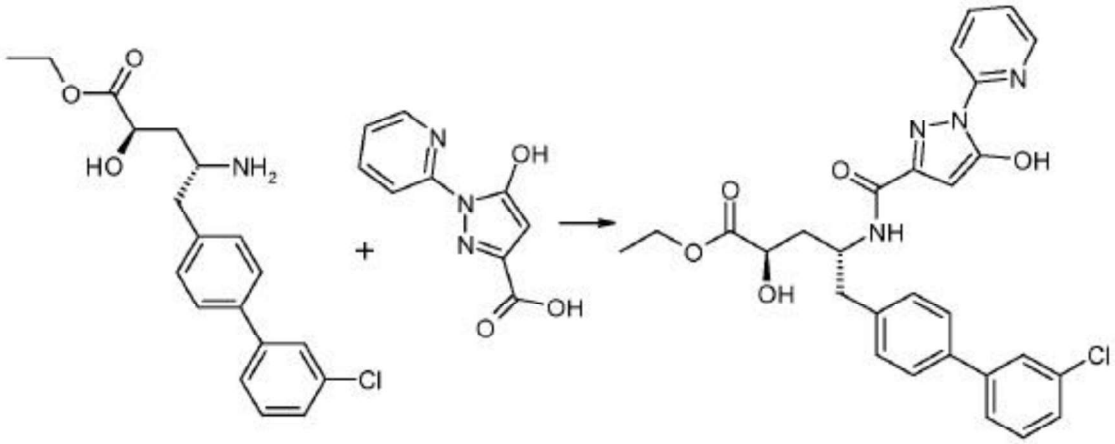
EXEMPLO 3B: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil) amino]pentanóico



[00280] Ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (8,1 mg, 39 µmol) e HCTU (16,2 mg, 39 µmol)

foram combinados em DMF (166 µl, 2,1 mmol) e agitados em temperatura ambiente por 15 minutos. DIPEA (19 µl, 0,1 mmol) e éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (15,4 mg, 36 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (18 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{31}H_{27}ClN_4O_8$, 619,15; encontrado 619,1.

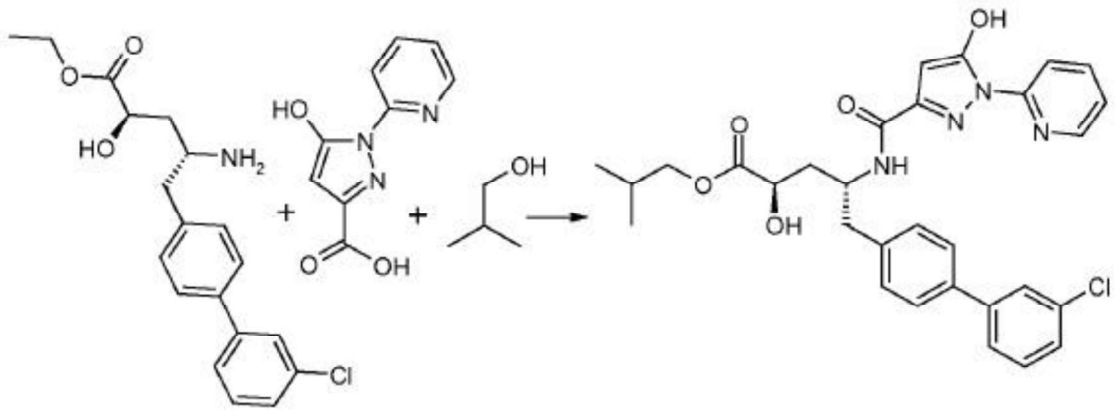
EXEMPLO 3C: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00281] Ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (23,6 mg, 115 µmol) e HATU (52,5 mg, 138 µmol) foram agitados em N,N-dimetilacetamida (1,0 ml, 11 mmol) por 10 minutos. Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (40,0 mg, 115 µmol) e DIPEA (60.1 µl, 345 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi então concentrada sob pressão

reduzida, o resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 ml), e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre $MgSO_4$, e concentrada. Metade do resíduo foi dissolvida em AcOH-água 50% (1,5 ml), filtrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o composto do título como um sal de TFA (6,1 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{27}ClN_4O_5$, 535,17; encontrado 535,4.

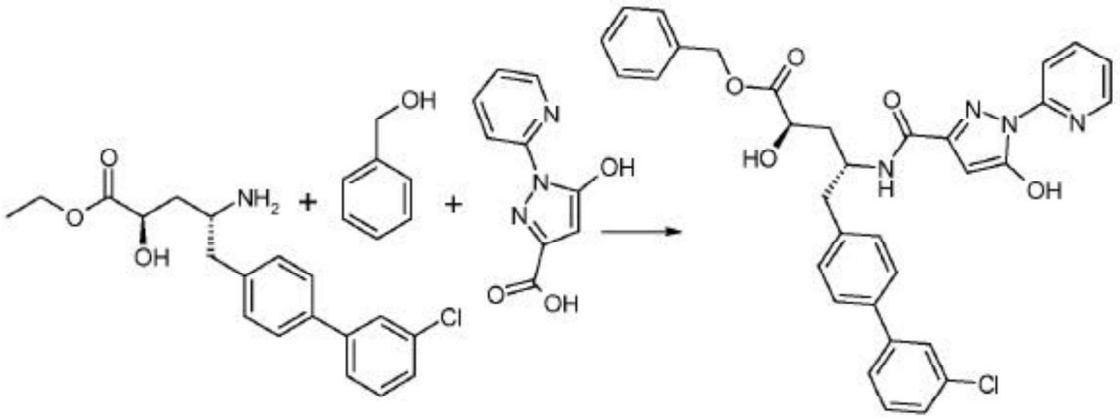
EXEMPLO 3D: Éster isobutílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00282] Ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (23,6 mg, 115 µmol) e HATU (52,5 mg, 138 µmol) foram agitados em N,N-dimetilacetamida (1,0 ml, 11 mmol) por 10 minutos. Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (40,0 mg, 115 µmol) e DIPEA (60.1 µl, 345 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 ml), e a camada orgânica foi lavada com água (2 x 5 ml), seca sobre $MgSO_4$, e concentrada. Metade do resíduo foi combinada com

álcool isobutílico (0,5 ml, 5 mmol) e 4,0 M de HCl em 1,4-dioxano (115 µl, 460 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em AcOH-água 50% (1,5 ml), filtrado, e submetido à purificação por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o composto do título como um sal de TFA (9,1 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{30}H_{31}ClN_4O_5$, 563,20; encontrado 563,4.

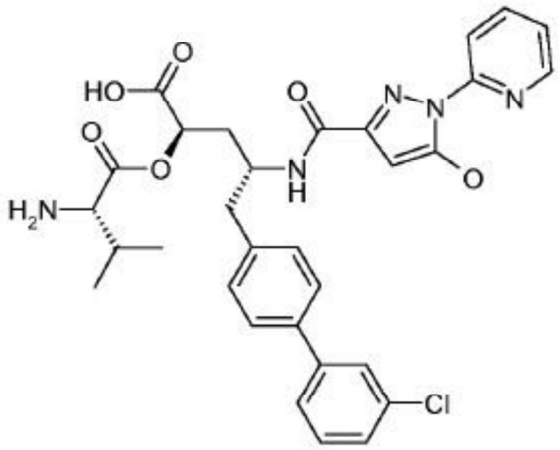
EXEMPLO 3E: Éster benzílico de ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



[00283] Uma mistura de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (150,0 mg, 431 µmol), álcool benzílico (446,2 µl, 4,3 mmol) e 4,0 M de HCl em 1,4-dioxano (431 µl, 1,7 mmol) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois a 50°C por 1 hora. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida. Ácido 5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (44,2 mg, 216 µmol) e HATU (98,4 mg, 259 µmol) foram agitados em DMF (0,5 ml, 5 mmol) por 10 minutos, e depois adicionados à mistura concentrada, juntamente com DIPEA (113 µl, 647 µmol). A

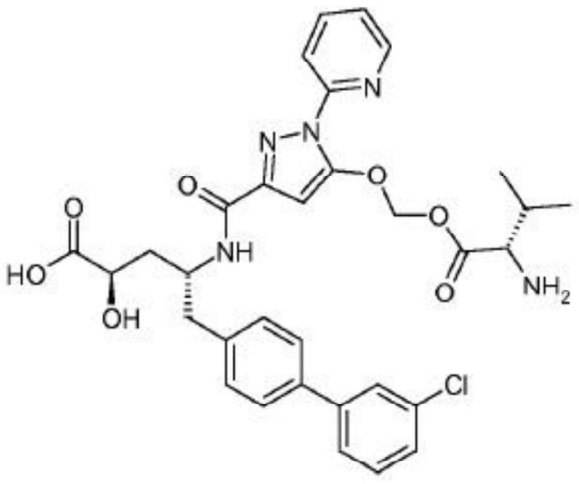
mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em AcOH-água 50% (5 ml), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase reversa para gerar o composto do título (19,5 mg).

EXEMPLO 3F: Ácido (*2R,4R*)-2-((*S*)-2-amino-3-metilbutiriloxi)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico



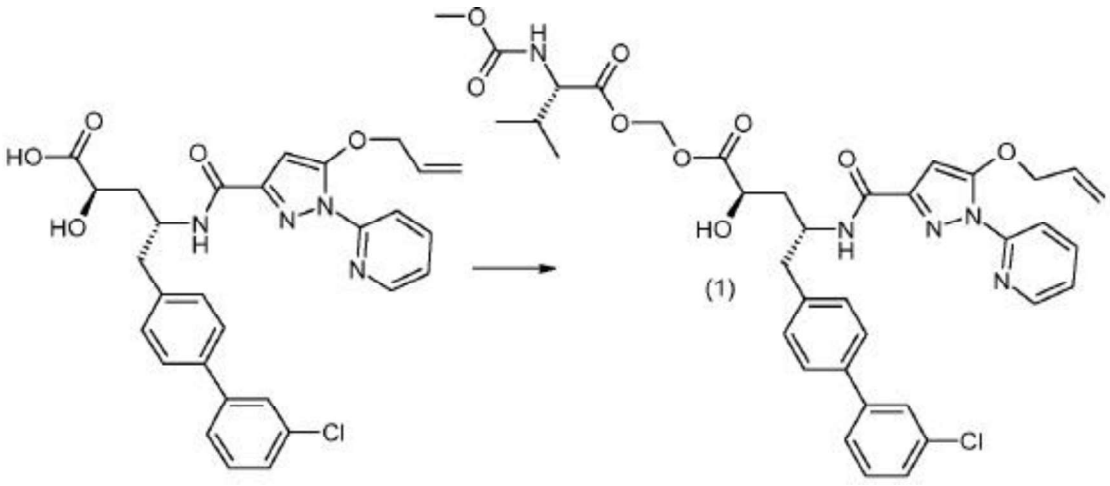
[00284] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

EXEMPLO 3G: Ácido (2R,4R)-4-{(5-((S)-2-amino-3-metilbutiriloximetoxil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-(3′-cloro-bifenil-4-il-2-hidroxipentanóico

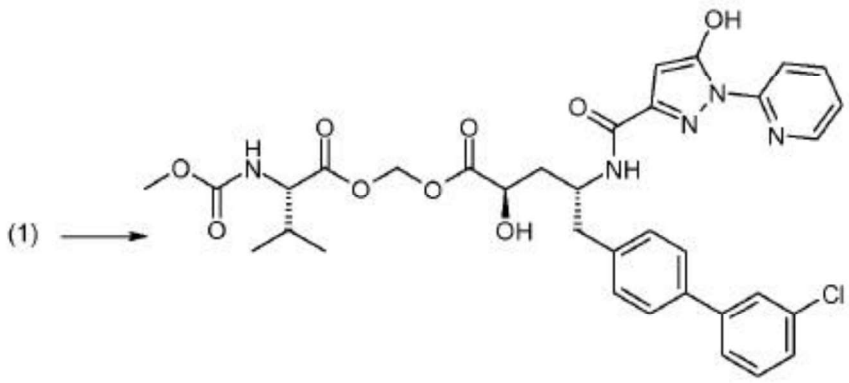


[00285] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

EXEMPLO 3H: Éster (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-hidróxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)amino]pentanóico

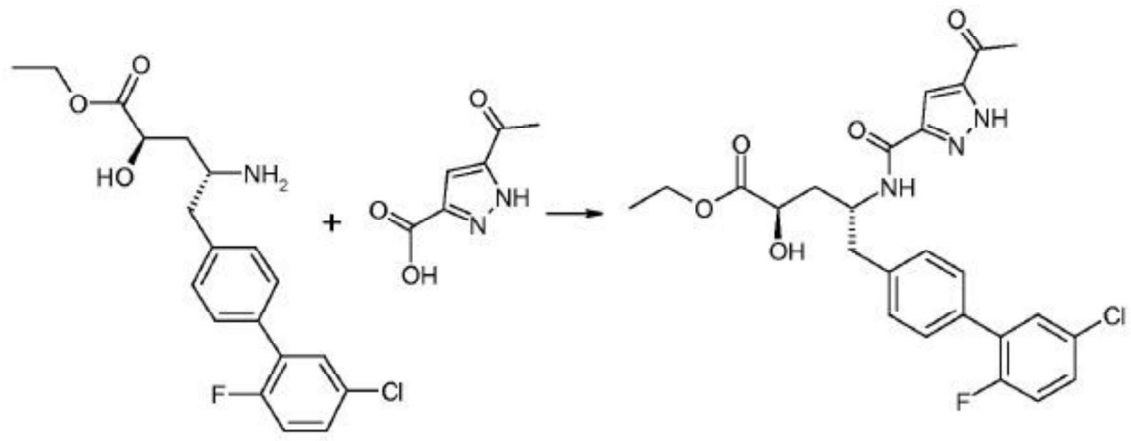


[00286] A uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-aliloxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (220 mg, 0,4 mmol) e ((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico éster clorometílico de ácido (180 mg, 0,8 mmol) em DMF (2 ml) foram adicionados 2,6-lutidina (130 mg, 1,2 mmol) e NaI (60 mg, 0,4 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 24 horas, a mistura foi diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 70 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas, concentradas e purificadas por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1) para gerar o Composto 1 como um sólido amarelo (160 mg). LC-MS: 734 $[M+H]^+$.



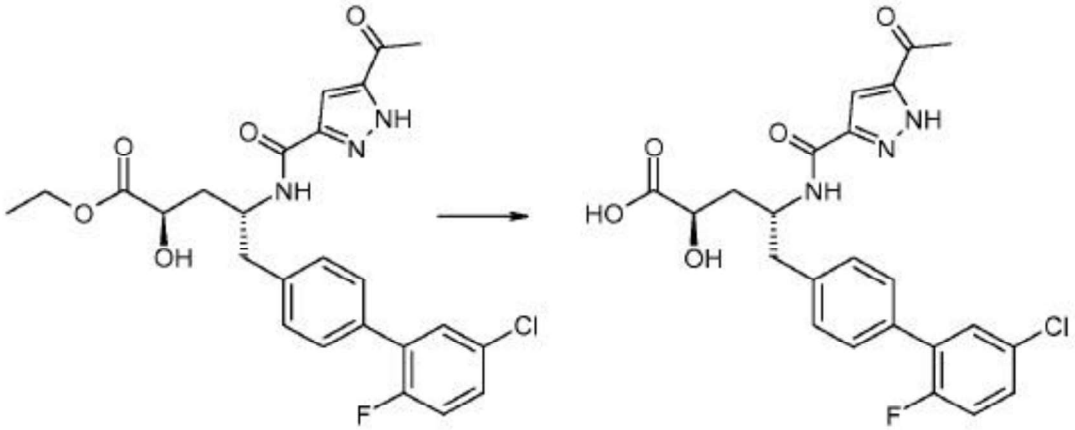
[00287] Uma mistura de Composto 1 (140 mg, 190 µmol), Et_3SiH (88 mg, 760 µmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 20 µmol) e AcOH (22 mg, 0,38 mmol) em DCM (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 µ; MeCN-H_2O (TFA 0,1%); de 50% a 70%) para gerar o composto do título como um sólido branco (15 mg). LC-MS: 694 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, CD3OD) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 19,3, 11,4 Hz, 4H), 7,37 (dt, *J* = 28,2, 6,2 Hz, 5H), 5,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (dd, *J* = 12,5, 7,1 Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 0,90 (dd, *J* = 10,8, 6,9 Hz, 6H).

EXEMPLO 4A: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00288] A uma solução agitada de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (50,9 mg, 330 µmol), HATU (125 mg, 330 µmol) e DIPEA (104 µl, 0,6 mmol) em DMF (0,6 ml, 7,7 mmol), foi adicionado éster etílico de ácido (*2R,4*R)-4-amino-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (110 mg, 300 µmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente até o término da reação. A mistura foi diluída com DCM e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. Os orgânicos foram secos sobre Na_2SO_4, e o solvente removido. Metade do material foi então purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (22 mg) como um sal de TFA. MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}ClFN_3O_5$, 502,15; encontrado 502,1.

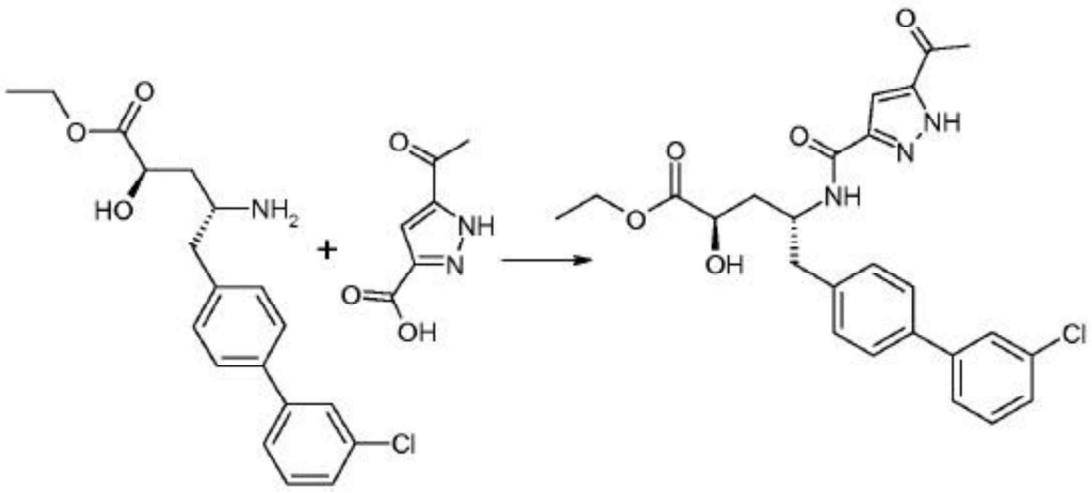
EXEMPLO 4B: Ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00289] Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (75 mg, 150 µmol) foi agitado em temperatura ambiente com LiOH (10,8 mg, 450 µmol) em água (450 µl, 25 mmol) e EtOH (450 µl, 7,7 mmol), de um dia para o outro. O solvente foi removido e o material restante foi

purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (11,6 mg) como um sal de TFA.

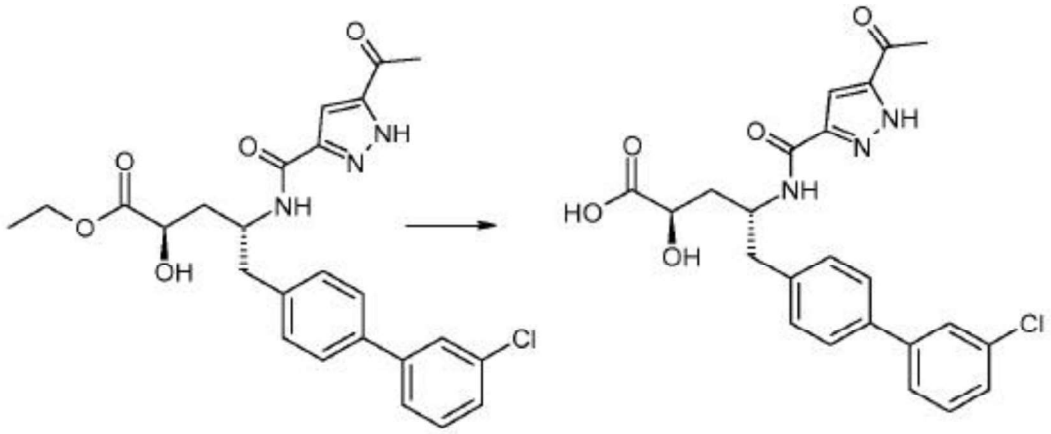
EXEMPLO 5A: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



[00290] A uma solução agitada de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (50,9 mg, 330 µmol), HATU (125 mg, 330 µmol) e DIPEA (104 µl, 0,6 mmol) em DMF (0,6 ml, 7,7 mmol), foi adicionado éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (104 mg, 300 µmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente até o término da reação. A mistura foi diluída com DCM e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. Os orgânicos foram secos sobre Na_2SO_4, e o solvente removido. Metade do material foi então purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (20 mg) como um sal de TFA. MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_5$, 484,16; encontrado 484,1.

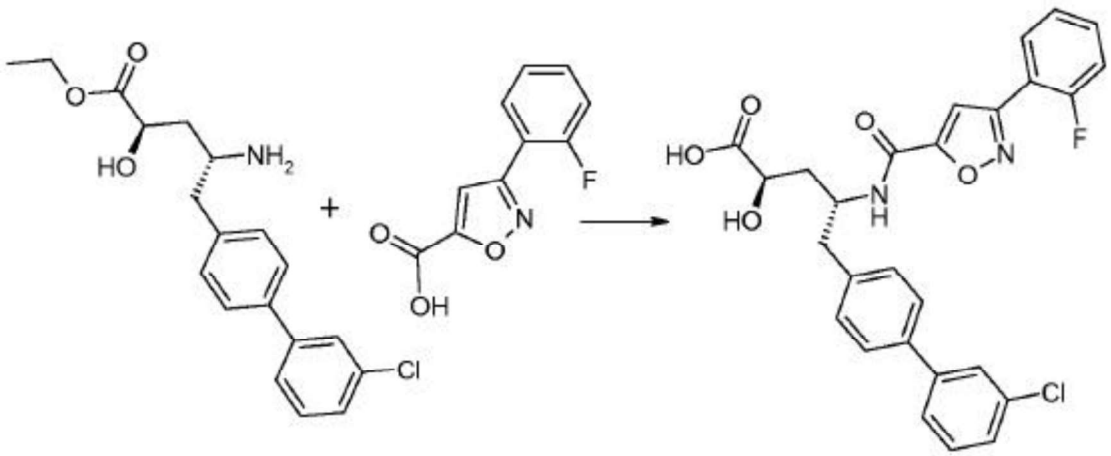
EXEMPLO 5B: Ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-

hidroxipentanóico



[00291] Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-pentanóico (72 mg, 150 µmol) foi agitado em temperatura ambiente com LiOH (10,8 mg, 450 µmol) em água (450 µl, 25 mmol) e EtOH (450 µl, 7,7 mmol), de um dia para o outro. O solvente foi removido e o material restante foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título (11,5 mg) como um sal de TFA.

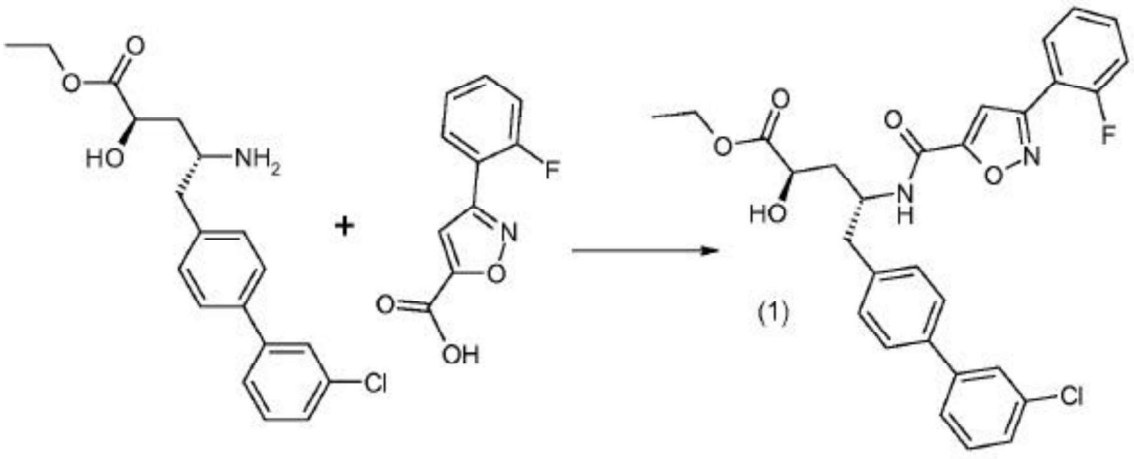
EXEMPLO 6A: Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorfenil)isoxazol-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanóico



[00292] A uma mistura de ácido 3-(2-

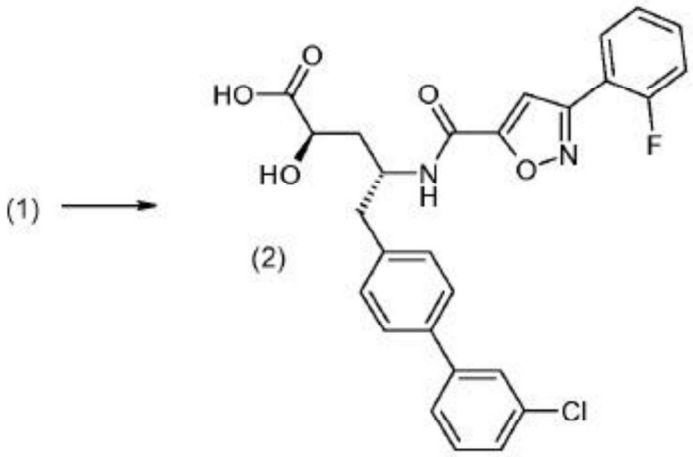
fluorfenil)isoxazol-5-carboxílico (14,3 mg, 69 µmol) e HATU (26,2 mg, 69 µmol) em DMF (0,5 ml, 6 mmol) em temperatura ambiente, foi adicionado éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (20,0 mg, 58 µmol) e DIPEA (20,0 µl, 115 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. MeOH (2,0 ml, 49 mmol), água (1,0 ml, 56 mmol) e monoidrato de LiOH (9,7 mg, 230 µmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os sólidos resultantes foram filtrados e enxaguados com MeCN e água para gerar o composto do título (17,1 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5$, 509,12; encontrado 509.

EXEMPLO 6B: Éster etoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorfenil) isoxazol-5-carbonil]amino]-2-hidroxipentanóico

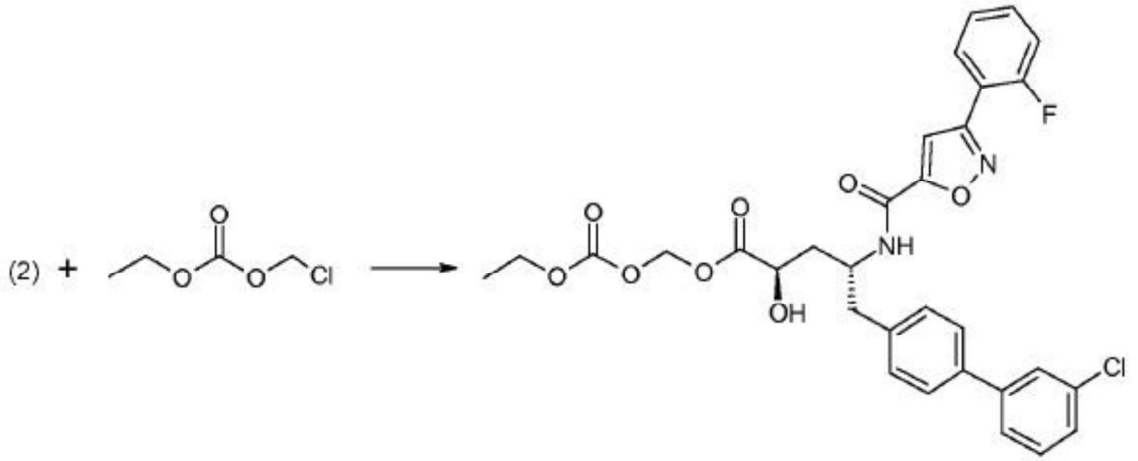


[00293] Uma solução de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (sal de HCl; 1,5 g, 4 mmol), ácido 3-(2-fluorfenil)isoxazol-5-carboxílico (814 mg, 4 mmol), HOBt

(1,1 g, 8 mmol), EDC (1,5 g, 8 mmol) e DIPEA (1,6 g, 12 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada por 15 horas em temperatura ambiente. A reação foi extinta com água (50 ml) e extraída com EtOAc (3 x 60 ml), e as camadas orgânicas foram coletadas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para gerar o Composto 1 (1,1 g). LC-MS: 537 $[M+H]^+$.

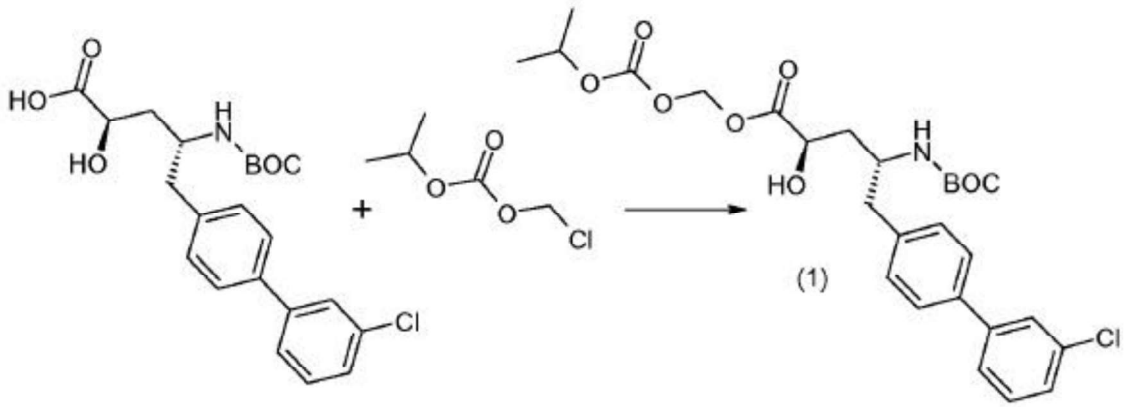


[00294] Uma suspensão de Composto 1 (200 mg, 0,37 mmol) e monoidrato de LiOH (78 mg, 1,9 mmol) em THF/MeOH/H_2O (2:2:1, 20 ml) foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada para remover os solventes orgânicos, e o resíduo foi ajustado até o pH 6 com HCl aquoso (1 M). A mistura foi filtrada para gerar o composto 2 como um sólido branco (120 mg). LC-MS: 509 $[M+H]^+$.



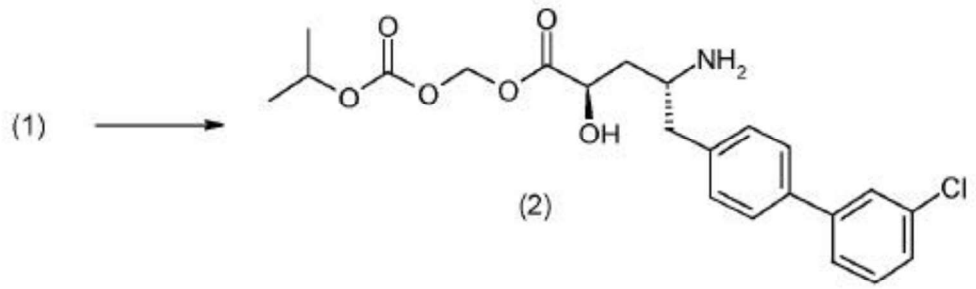
[00295] Uma suspensão Composto 2 (150 mg, 0,3 mmol), clorometil etil carbonato (84 mg, 0,6 mmol), NaI (15 mg, 0,6 mmol) e piridina (96 mg, 1,2 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada por 15 horas a 30°C. A reação foi extinta com água (15 ml) e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para gerar o composto do título como um sólido esbranquiçado (10 mg). LC-MS: 611 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,03-2,08 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 3,05 (d, *J* = 6,4 Hz 2H), 4,26 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,48 (br, 1H), 4,75 (br, 1H), 5,68-5,70 (m, 1H), 5,81-5,83 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 7H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,96-7,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H).

EXEMPLO 6C: Éster isopropoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorfenil) isoxazol-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanóico

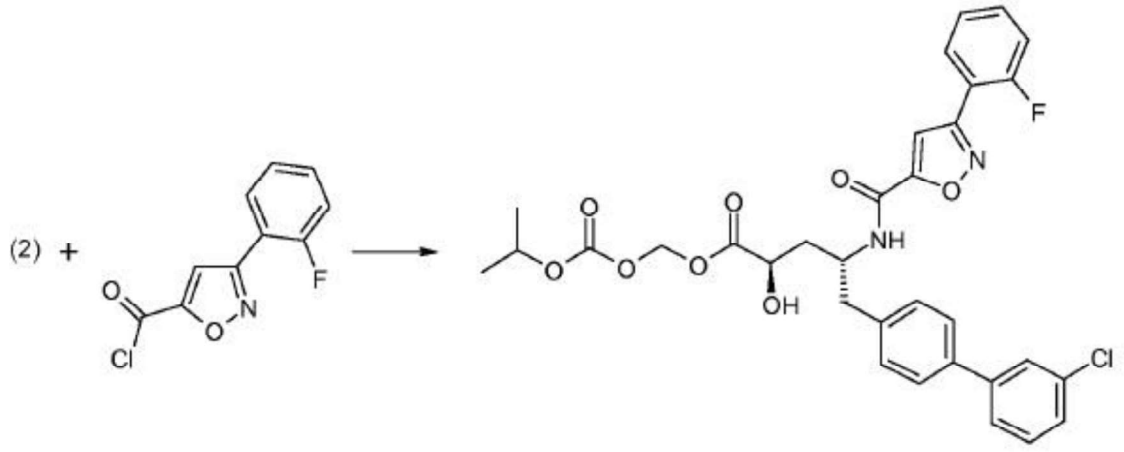


[00296] A uma solução agitada de ácido (*2R,4R*)-4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (2,4 g, 5,7 mmol) em DMF (50 ml) foi adicionado clorometil isopropil carbonato (1,3 g, 8,6

mmol). A essa mistura, NaI (1,71 g, 11,4 mmol) e DIPEA (2,2 g, 17,1 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (100 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 80 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 100 ml) e água (2 x 100 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc, 15:1 até aproximadamente 6:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (574 mg). LC-MS: 558 $[M+Na]^+$.

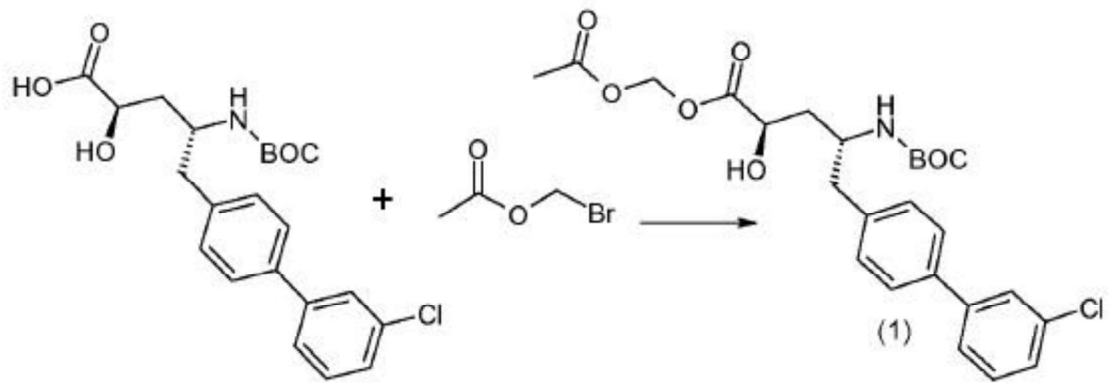


[00297] O Composto 1 (574 mg, 1,1 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl-dioxano (1,4 M, 50 ml) a 0°C, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 8 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml). O precipitado foi coletado por filtração para gerar o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (300 mg). LC-MS: 436 $[M+H]^+$.



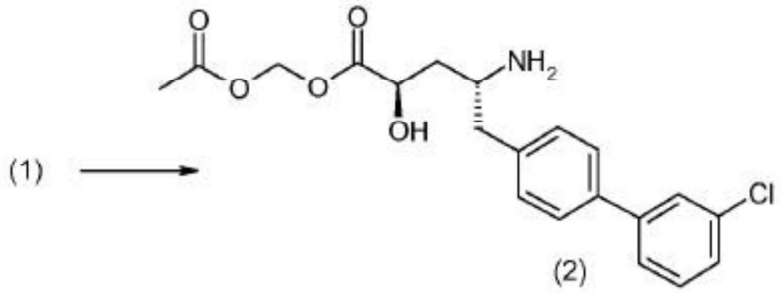
[00298] A uma solução de Composto 2 (150 mg, 340 µmol) em DMF (10 ml) foram adicionados 3-(2-fluorfenil)-isoxazol-5-carbonil cloreto (79 mg, 380 µmol) e DIPEA (120 µl, 680 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (50 ml) foi adicionada, e a mistura foi então extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por HPLC preparativa (CAN-H_2O (TFA 0,1%), 75-80) para gerar o composto do título como um sólido branco (60 mg). LC-MS: 625 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,23 (m, 6H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 4,37-4,38 (m, 2H), 4,80 (br, 1H), 5,67-5,69 (m, 2H), 5,71-5,78 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 7H), 7,42-7,43 (m, 5H), 7,61-7,63 (m, 1H), 8,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H).

EXEMPLO 6D: Éster acetoximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorfenil)isoxazol-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanóico

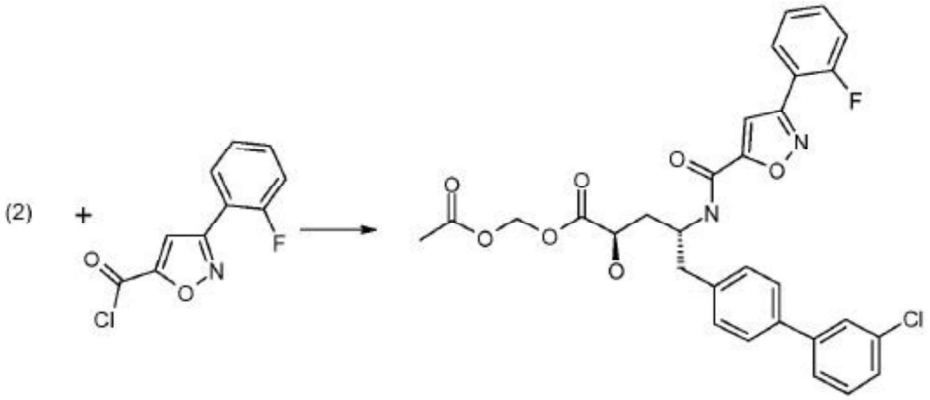


[00299] A uma solução agitada de acetato de bromometila (977 mg, 6,4 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-(*t*-

butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (1,8 g, 4,3 mmol) em DMF (10 ml) em temperatura ambiente. Piridina (1,5 g, 19,2 mmol) foi então adicionada gota a gota, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (150 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 100 ml) e água (3 x 100 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro, e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc = 6:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (570 mg). LC-MS: 436 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

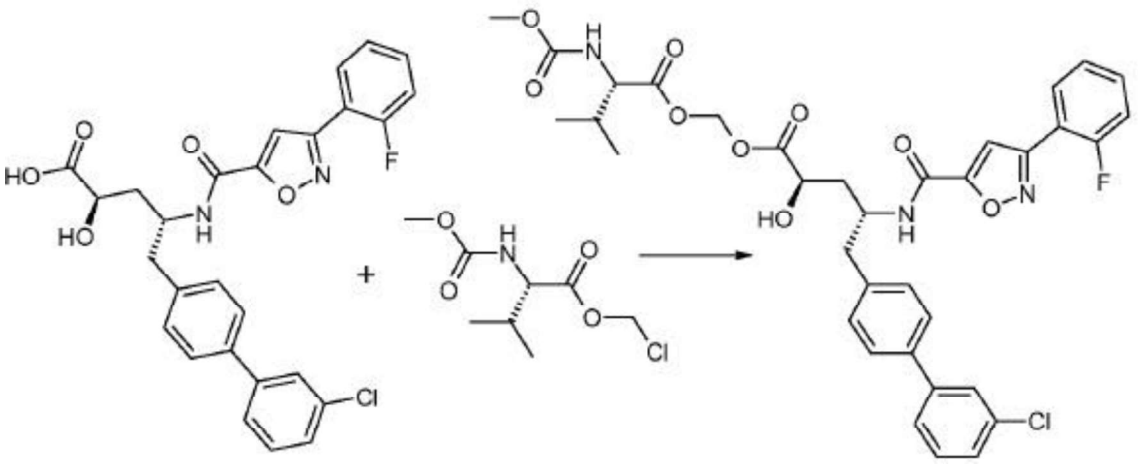


[00300] O Composto 1 (570 mg, 1,2 mmol) foi dissolvido em uma solução de HCl-dioxano (1,4 mol/l, 50 ml) a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 8 horas, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml). O precipitado foi coletado por filtração para gerar o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (200 mg). LC-MS: 392 $[M+H]^+$.



[00301] A uma solução de Composto 2 (150 mg, 380 µmol) em THF (10 ml) foram adicionados 3-(2-fluorfenil)-isoxazol-5-carbonil cloreto (79 mg, 380 µmol) e DIPEA (120 µl, 680 µmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (50 ml) foi adicionada, e a mistura foi então extraída com EtOAc (3 x 20 ml). As camadas orgânicas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 30 ml) e água (2 x 30 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi então purificado por HPLC preparativa (CAN-H_2O (TFA 0,1%), 75-80) para gerar o composto do título como um sólido branco (13 mg). LC-MS: 581 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,90-1,99 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,89-2,96 (m, 2H), 4,27-4,38 (m, 2H), 5,67-5,69 (m, 2H), 5,78 (br, 1H), 7,31-7,33 (m, 7H), 7,42-7,43 (m, 5H), 7,61-7,63 (m, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

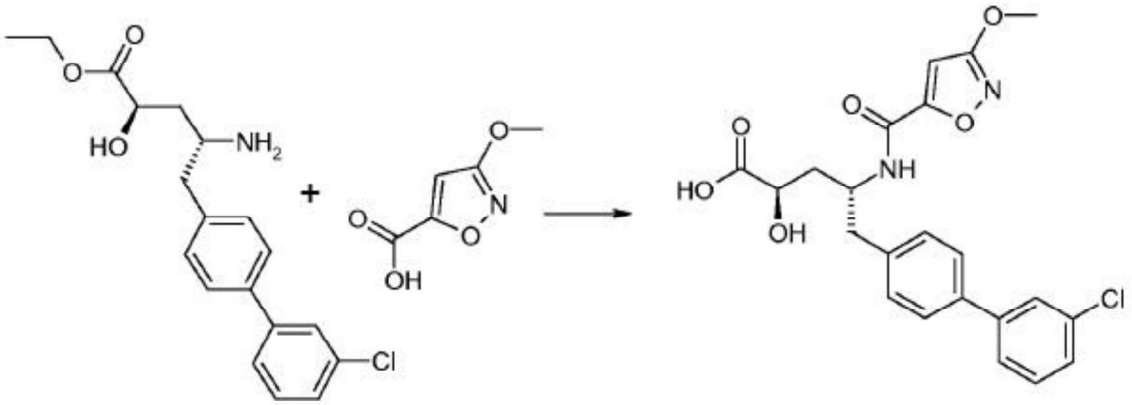
EXEMPLO 6E: Éster (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorfenil)isoxazol-5-carbonil]amino]-2-hidroxipentanóico



[00302] 2,6-Lutidina (96 mg, 0,9 mmol) foi

adicionada a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorfenil)isoxazol-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanóico (150 mg, 0,3 mmol), éster clorometílico de ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (134 mg, 0,6 mmol) e NaI (135 mg, 0,9 mmol) em DMF (10 ml). A mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro. Água (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com éter etílico (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 até aproximadamente 1/2) para gerar o composto do título como um sólido amarelado (8 mg). LC-MS: 695,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (CD_3OD-d_4, 400 MHz) δ 0,92-0,95 (m, 6H), 2,03-2,08 (m, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 4,09 (br, 1H), 4,27-4,28 (m, 1H), 4,87 (br, 1H), 5,75-5,85 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 6H), 7,51-7,53 (m, 6H), 7,93-7,95 (m, 1H).

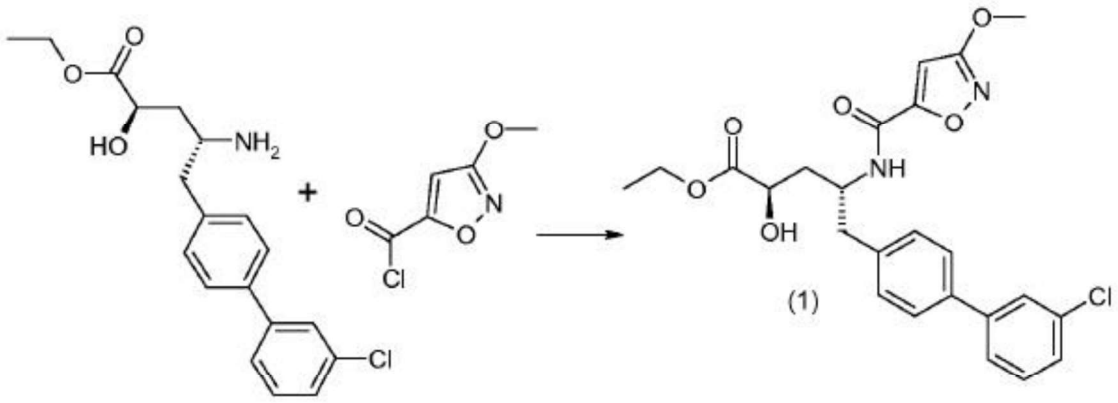
EXEMPLO 7A: Ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00303] Ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (39,4 mg, 275 µmol) e HCTU (128 mg, 310 µmol) foram combinados em DMF, e a solução foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. DIPEA (72 µl, 413 µmol) e éster etílico de ácido

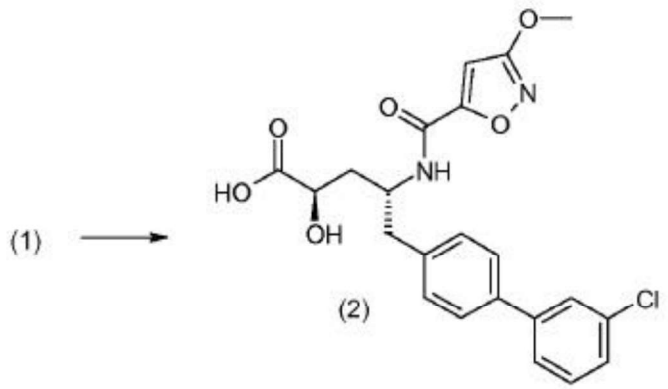
(*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (50 mg, 0,1 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi combinada com EtOH (402 µl, 6,9 mmol) e 1 M de LiOH em água (1,1 ml, 1,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título. MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{21}ClN_2O_6$, 445,11; encontrado 445,2.

EXEMPLO 7B: Éster 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonilamino]pentanóico

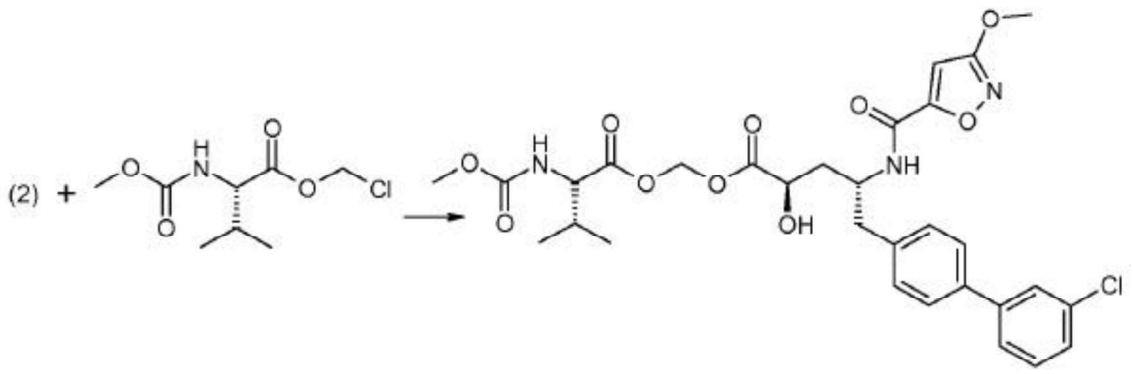


[00304] A uma solução de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (sal de HCl, 1 g, 2,6 mmol) em THF (30 ml) foi adicionada uma solução de cloreto de 3-metoxiisoxazol-5-carbonila (430 mg, 3 mmol) em THF (10 ml) e Et_3N (790 mg, 7,8 mmol) a 0°C. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas, e depois concentrada *in vacuo* para gerar um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia (PE:EtOAc = 8:1) para gerar o

Composto 1 como um sólido branco (0,9 g). LC-MS: 473 $[M+H]^+$.



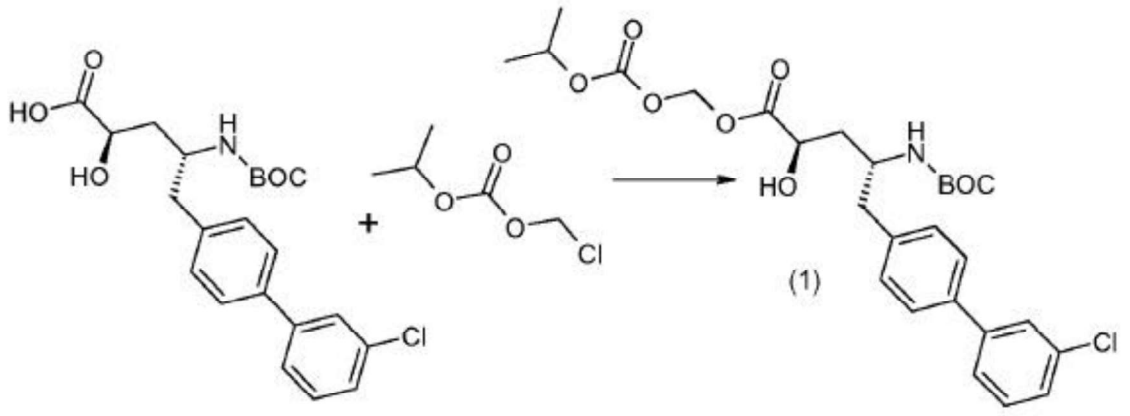
[00305] A uma solução de Composto 1 (0,5 g, 1 mmol) em MeOH/THF/H_2O (15 ml/15 ml/3 ml) foi adicionado LiOH (120 mg, 5 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas, e depois concentrada. O pH da mistura foi ajustado até o pH 5 com HCl (1 N, 20 ml). Os sólidos foram filtrados para gerar o Composto 2 como um sólido branco (0,4 g). LC-MS: 445 $[M+H]^+$.



[00306] DIPEA (250 mg, 2 mmol) foi adicionado a uma solução de Composto 2 (220 mg, 0,5 mmol), éster clorometílico de ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (220 mg, 1 mmol) e NaI (300 mg, 2 mmol) em DMF (5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi então derramada em água (20 ml), extraída com EtOAc (3 x 15 ml), lavada com NaCl aquoso saturado (30 ml), seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada *in*

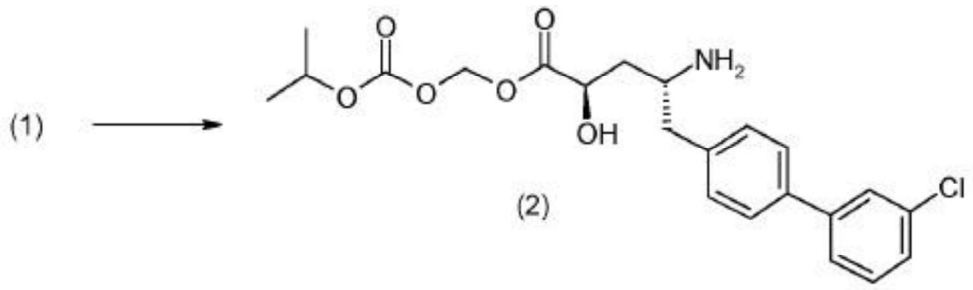
vacuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia (éter de petróleo:EtOAc = 6:1) para gerar o composto do título como um sólido branco (10 mg). LC-MS: 632 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,97-2,02 (m, 3H), 2,92-2,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,36-4,21 (m, 2H), 5,70-5,79 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 4H), 8,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

EXEMPLO 7C: Éster isopropoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbononi)amino]pentanóico

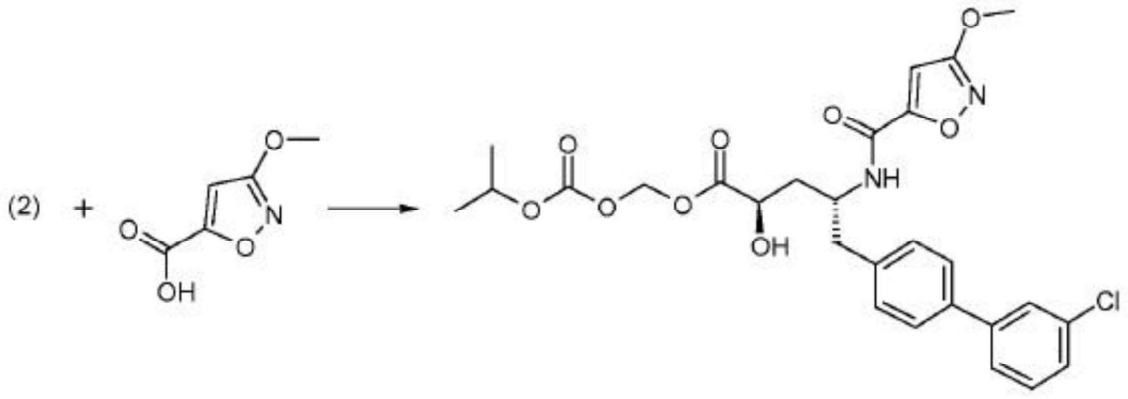


[00307] Uma mistura de ácido (*2R,4R*)-4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (600 mg, 1,4 mmol), clorometil isopropil carbonato (426 mg, 2,8 mmol), NaI (420 mg, 2,8 mmol) e DIPEA (546 mg, 4,2 mmol) em DMF (30,0 ml) foi agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi derramada em água (60 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi

purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para gerar o Composto 1 como um líquido incolor (240 mg). LC-MS: 480 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.



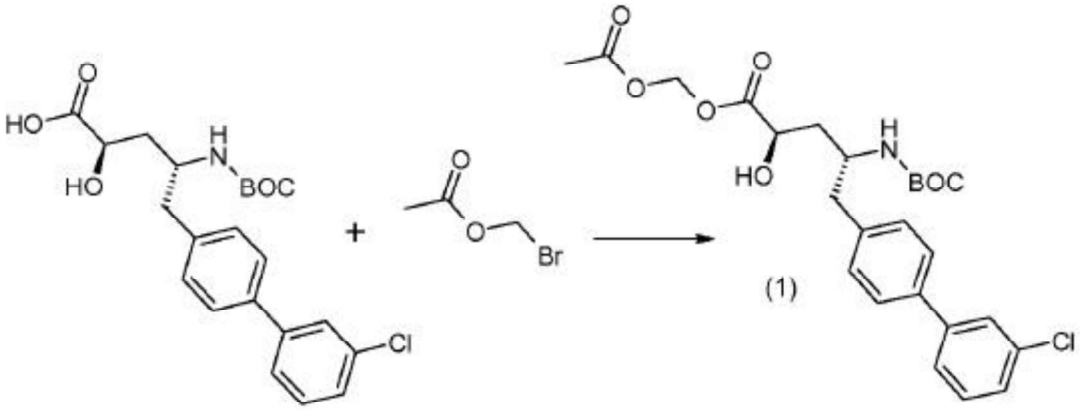
[00308] O Composto 1 (240 mg, 0,45 mol) foi dissolvido em uma solução de HCl-dioxano (10,0 ml, 3,0 M) a 0°C, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml). O precipitado foi coletado por filtração para gerar o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (80 mg). LC-MS: 436 $[M+H]^+$.



[00309] Uma mistura de Composto 2 (70 mg, 0,15 mmol), ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (43 mg, 0,3 mmol), HOBT (40 mg, 0,3 mmol), EDCI (57 mg, 0,3 mmol) e DIPEA (78 mg, 0,6 mmol) em DMF (10,0 ml) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi derramada em água (30 ml) e extraída com EtOAc (3 x 30 ml).

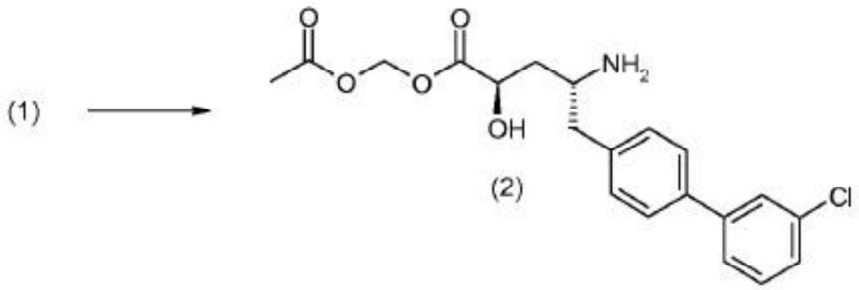
A camada orgânica foi separada, lavada com NaCl aquoso saturado (2 x 30 ml) e água (2 x 30 ml), seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada *in vacuo*.. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para gerar o composto do título como um sólido branco (20 mg). LC-MS: 561 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,04-2,05 (m, 1H), 2,25-2,29 (m, 1H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,48 (br, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,46-4,48 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 4,92-4,93 (m, 1H), 5,69-5,79 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,79-6.70 (m, 1H), 7,28-7,57(m, 8H).

EXEMPLO 7D: Éster acetoximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanóico

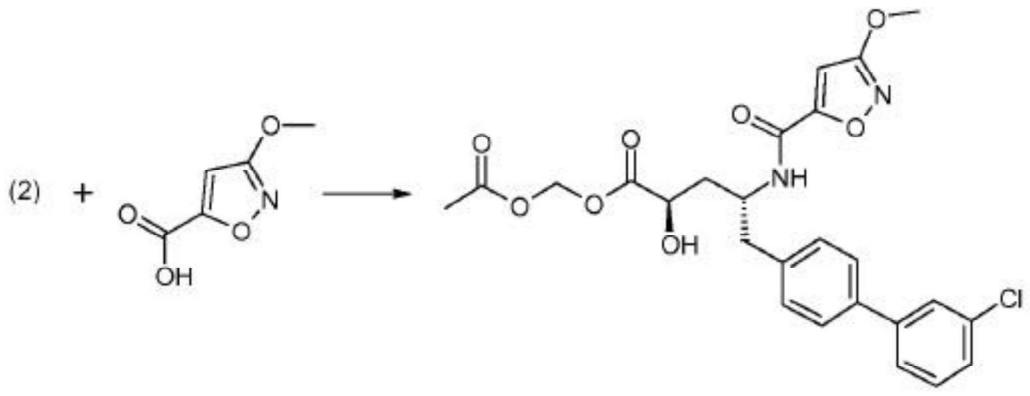


[00310] Acetato de bromometila (977 mg, 6,4 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de ácido (*2R,4R*)-4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (1,8 g, 4,3 mmol) em DMF (20 ml) em temperatura ambiente. Piridina (1,7 g, 21,5 mmol) foi adicionada gota a gota, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (50 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com

NaCl aquoso saturado (2 x 60 ml) e água (2 x 60 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1 até aproximadamente 6:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (570 mg). LC-MS: 436 [M-*t*Bu+H]$^+$.



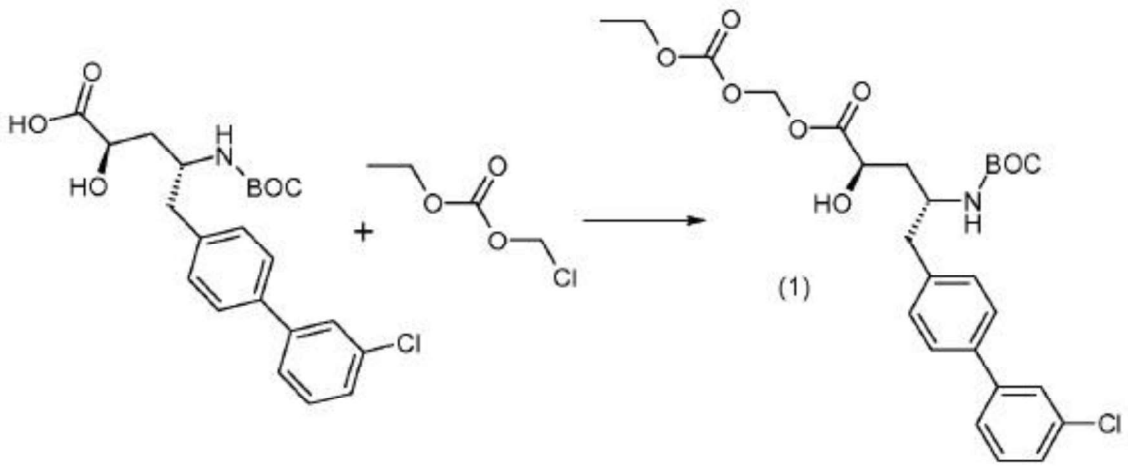
[00311] O Composto 1 (570 mg, 1,2 mmol) foi adicionado a uma solução de HCl-dioxano (1,4 mol/l, 50 ml) a 0°C, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml). O precipitado foi coletado por filtração para gerar o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (200 mg). LC-MS: 392 [M+H]$^+$.



[00312] A uma solução de Composto 2 (100 mg, 255 µmol) em DMF (10 ml) foram adicionados ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico (79 mg, 383 µmol), HOBt (69

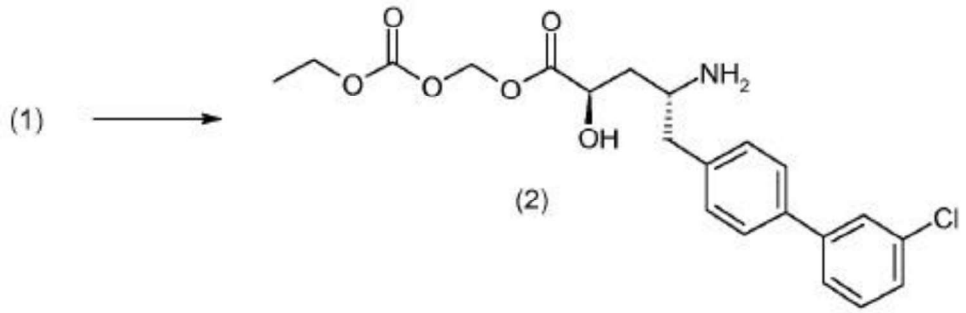
mg, 510 µmol), EDCI (98 mg, 510 µmol) e DIPEA (0,2 ml, 1,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (30 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 30 ml) e água (2 x 30 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (CAN-H_2O (TFA 0,1%), 60-65) para gerar o composto do título como um sólido branco (15 mg). LC-MS: 517 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (DMSO-d_6, 400 Hz): δ 1,84-1,99 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,89-2,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,21-4,32 (m, 2H), 5,66-5,69 (m, 2H), 5,74 (br, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,60-7,62 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

EXEMPLO 7E: Éster etoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(3-metoxiisoxazol-5- carbonil)amino]pentanóico

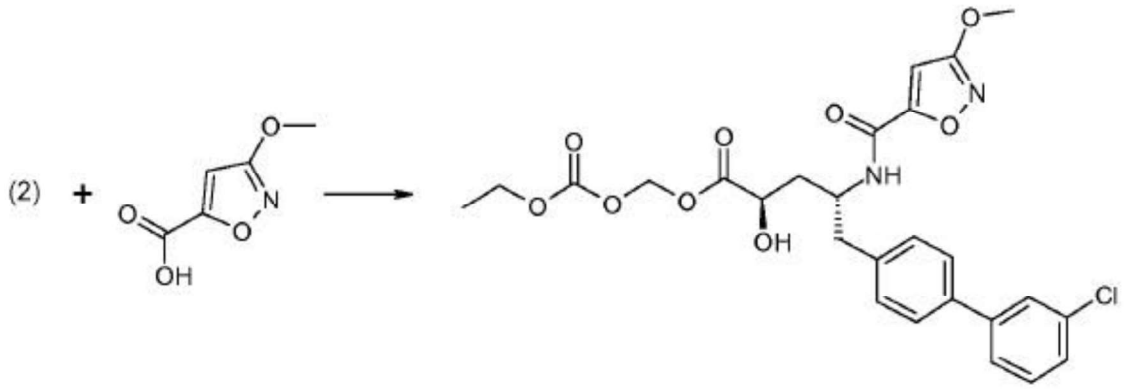


[00313] A uma solução agitada de clorometil etil carbonato (0,2 ml, 1,1 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-

hidroxipentanóico (400 mg, 960 µmol) em DMF (6 ml) em temperatura ambiente. NaI (432 mg, 2,88 mmol) e DIPEA (0,5 ml, 2.88 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (50 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1 até aproximadamente 6:1) para gerar o Composto 1 como um sólido branco (190 mg). LC-MS: 544 $[M+Na]^+$.

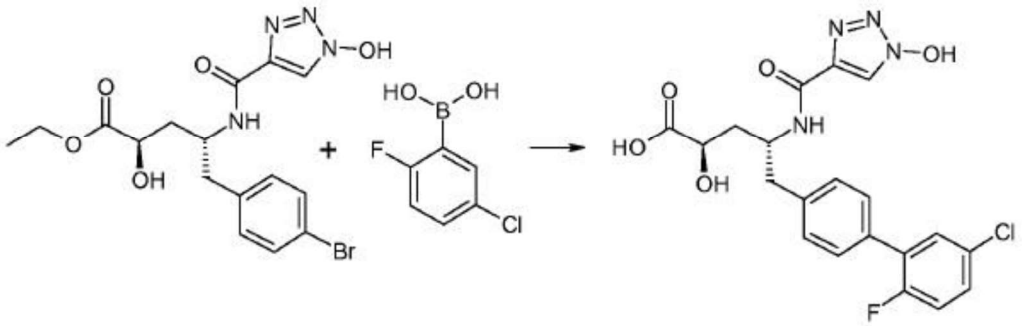


[00314] O Composto 1 (190 mg, 360 µmol) foi adicionado a uma solução de HCl-dioxano (1,4 mol/l, 50 ml) a 0°C, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em EtOAc (10 ml). O precipitado foi coletado por filtração para gerar o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (150 mg). LC-MS: 422 $[M+H]^+$.



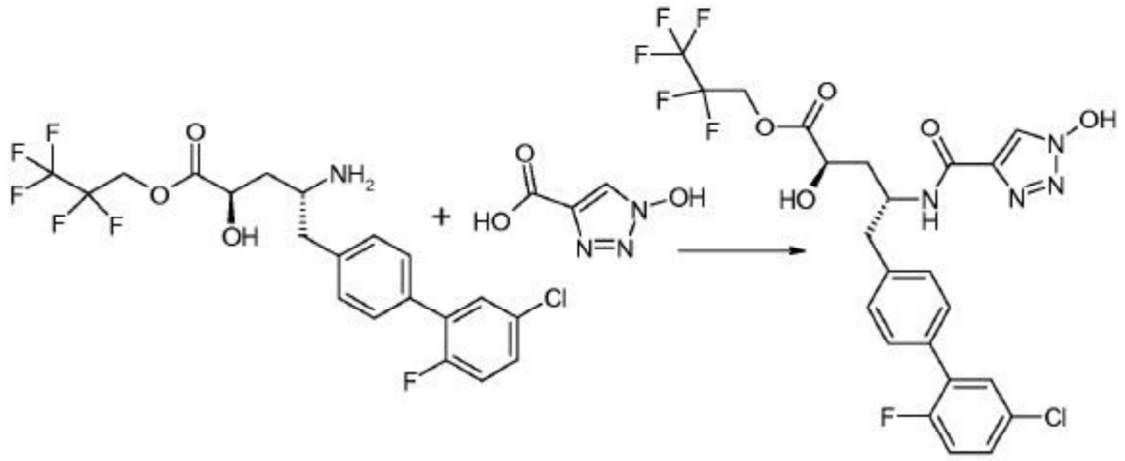
[00315] A uma solução agitada de Composto 2 (150 mg, 360 µmol) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de 3-metoxiisoxazol-5-carbonila (73 mg, 530 µmol) em THF (2 ml) em temperatura ambiente. DIPEA (0,2 ml) foi adicionado gota a gota, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (50 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com Et_2O (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (CAN-H_2O (TFA 0,1%), 60-70) para gerar o composto do título como um sólido branco (25 mg). LC-MS: 546,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,87- 1.96 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,18-4,20 (m, 2H), 5,68-5,78 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,60-7,62 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

EXEMPLO 8A: Ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



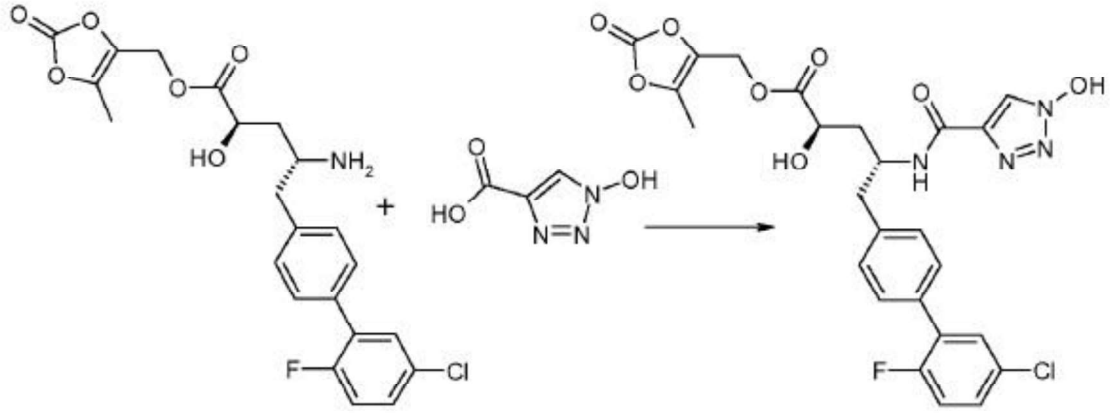
[00316] Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-5-(4-bromofenil)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino] pentanóico (30 mg, 70 µmol) foi combinado com ácido 5-cloro-2-fluorfenilborônico (22 mg, 126 µmol), K_2CO_3 (29,1 mg, 211 µmol), EtOH (0,8 ml, 10 mmol) e água (0,2 ml, 10 mmol). SilicaCat DPP-Pd (0,28 mmol/g de carregamento; 25,1 mg, 7,0 µmol) foi adicionado por último. A mistura resultante foi submetida ao microondas a 100°C por 10 minutos. Um M de LiOH em água (281 µl, 281 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (17 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}ClFN_4O_5$, 449,10; encontrado 449,2.

EXEMPLO 8B: Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



[00317] Éster 2,2,3,3,3-pentafluorpropílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (32,1 mg, 68,3 µmol), ácido 1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,6 mg, 82 µmol) e HATU (39,0 mg, 102 µmol) foram agitados em DMF (1,0 ml, 12,9 mmol) por 10 minutos. DIPEA (35,7 µl, 205 µmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada e para gerar um líquido amarelo transparente, que foi purificado usando cromatografia em escala preparativa em coluna C18 (coluna pequena; MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (4,9 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{19}ClF_6N_4O_5$, 581,09; encontrado 581.

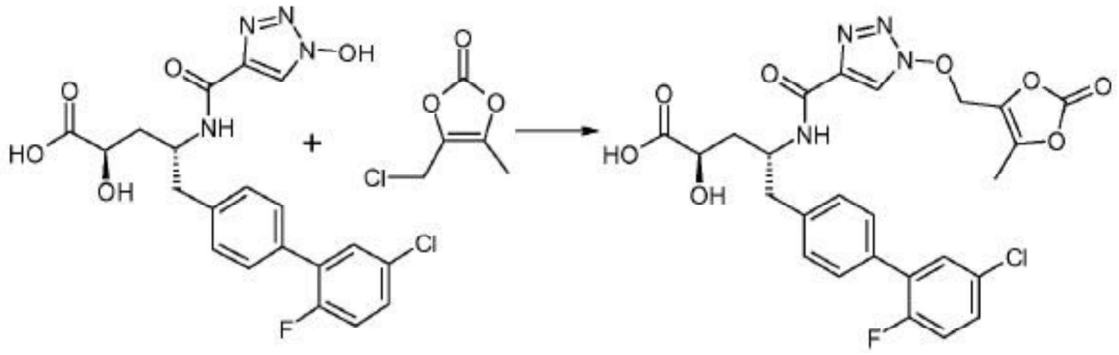
EXEMPLO 8C: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil) amino]pentanóico



[00318] Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,7 mg, 68,3 µmol), ácido 1-hidróxi-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,6 mg, 82 µmol) e HATU

(39,0 mg, 102 µmol) foram agitados em DMF (1,0 ml, 12,9 mmol) por 10 minutos. DIPEA (35,7 µl, 205 µmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada e para gerar um líquido amarelo transparente, que foi purificado usando cromatografia em coluna C18 em escala preparativa (coluna pequena; MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (27,1 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}ClFN_4O_8$, 561,11; encontrado 561,1.

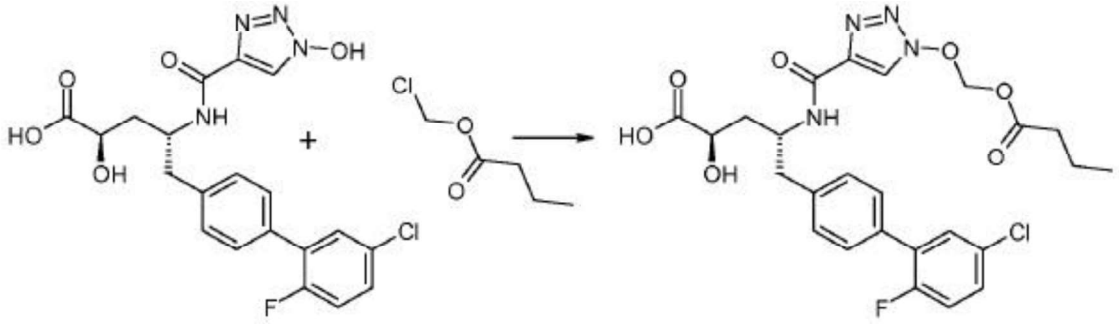
EXEMPLO 8D: Ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[1-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]amino}pentanóico



[00319] 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (11,0 µl, 100 µmol) foi adicionada a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanóico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 ml, 6,8 mmol). Et_3N (18,6 µl, 134 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 65°C por 2 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar um sólido amarelo. O sólido bruto foi purificado por HPLC em escala preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com

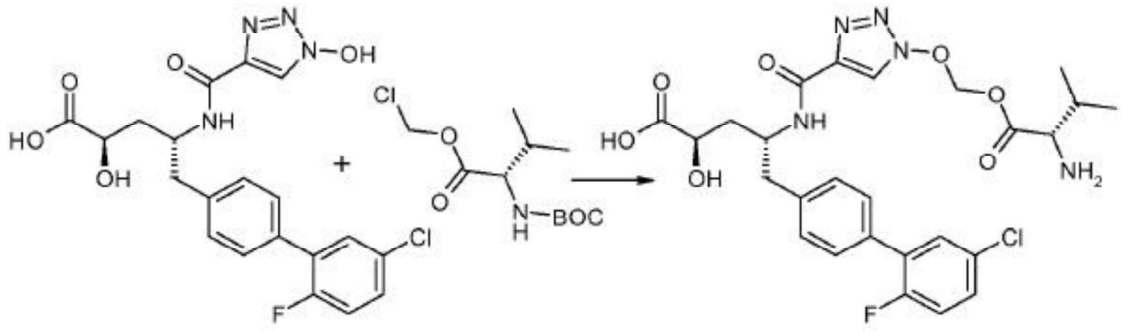
TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (6,5 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}ClFN_4O_8$, 561,11; encontrado 561,1.

EXEMPLO 8E: Ácido (*2R,4R*)-4-[(1-butiriloximetoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico



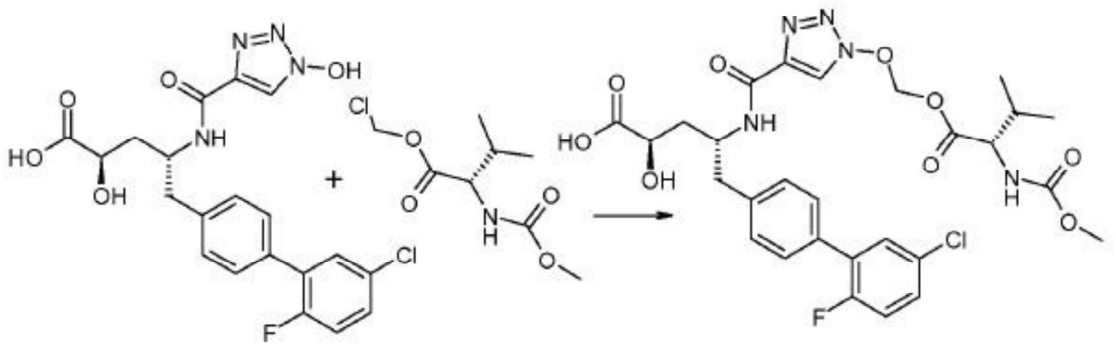
[00320] Butirato de clorometila (13,7 mg, 100 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanóico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 ml, 6,8 mmol). Et_3N (18,6 µl, 134 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 65°C por 2 horas. A mistura foi então concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 em escala preparativa, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (6,0 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_7$, 549,15; encontrado 549,1.

EXEMPLO 8F: Ácido (*2R,4R*)-4-{[1-((*S*)-2-amino-3-metilbutiriloximetoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino}-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il-2-hidroxipentanóico



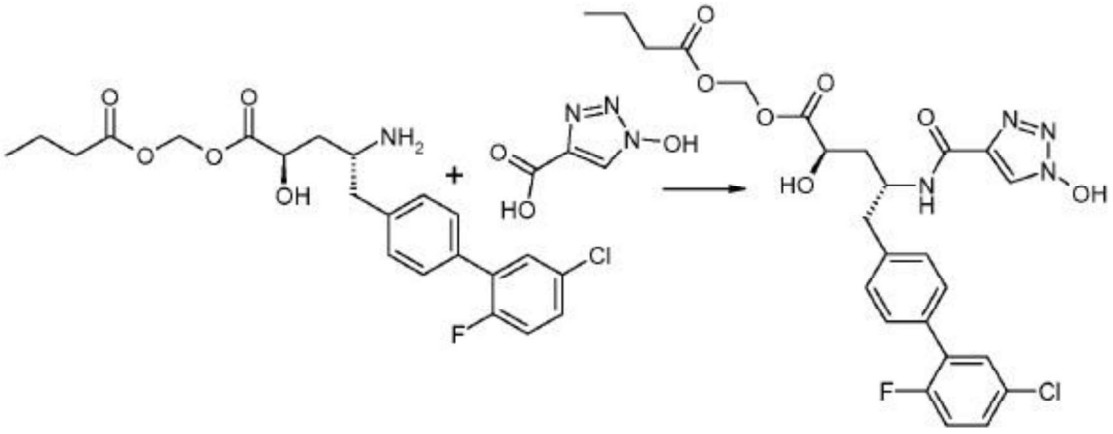
[00321] Éster clorometílico de ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (44,4 mg, 167 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanóico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 ml, 6,8 mmol). Et_3N (18,6 µl, 134 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 65°C por 2 horas. TFA/DCM 1:1 (1,0 ml, 6,2 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e depois concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 em escala preparativa, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (10 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{29}ClFN_5O_7$, 578,17; encontrado 578,1.

EXEMPLO 8G: Ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-{[1-((*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetoxi)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]amino}pentanóico



[00322] Éster clorometílico de ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (37,4 mg, 167 µmol) foi adicionado a uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)amino]pentanóico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 ml, 6,8 mmol). Et_3N (18,6 µl, 134 µmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 65°C por 2 horas. A mistura foi então concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo. O líquido bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 em escala preparativa, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (8,2 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{31}ClFN_5O_9$, 636,18; encontrado 636,1.

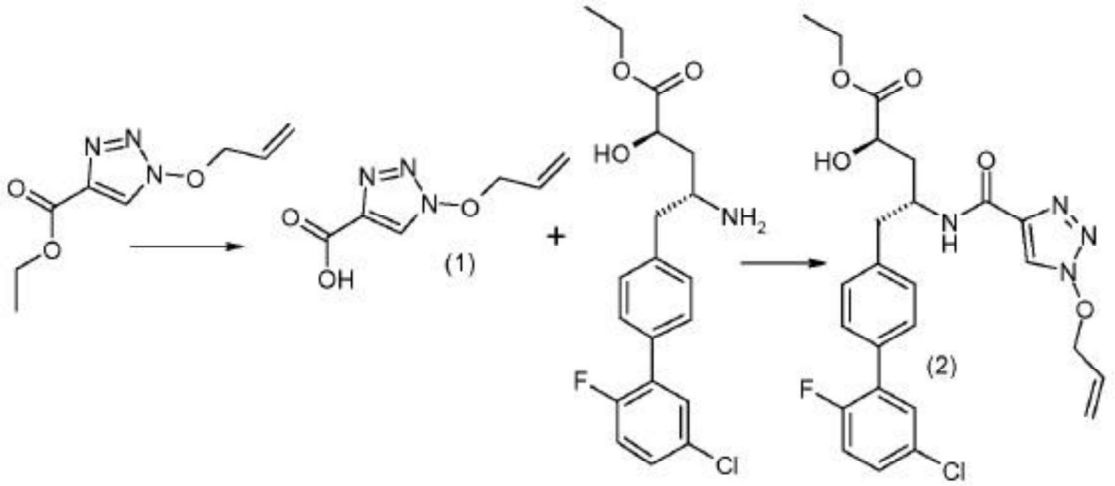
EXEMPLO 8H: Éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi--[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



[00323] DIPEA (35,8 µl, 206 µmol) foi adicionado a uma solução de éster butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (30,0 mg, 68,5 µmol), ácido 1-hidróxi-1H-1,2,3-triazol-4-

carboxílico (13,3 mg, 103 µmol) e HATU (39,1 mg, 103 µmol) em DMF (500 µl, 6,5 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e depois concentrada *in vacuo* para gerar um líquido amarelo transparente. O líquido bruto foi purificado por HPLC em escala preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, usando MeCN em água 30-90% com TFA 0,05%) para gerar o composto do título como um sólido branco (9,0 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{26}ClFN_4O_7$, 549,15; encontrado 549,1.

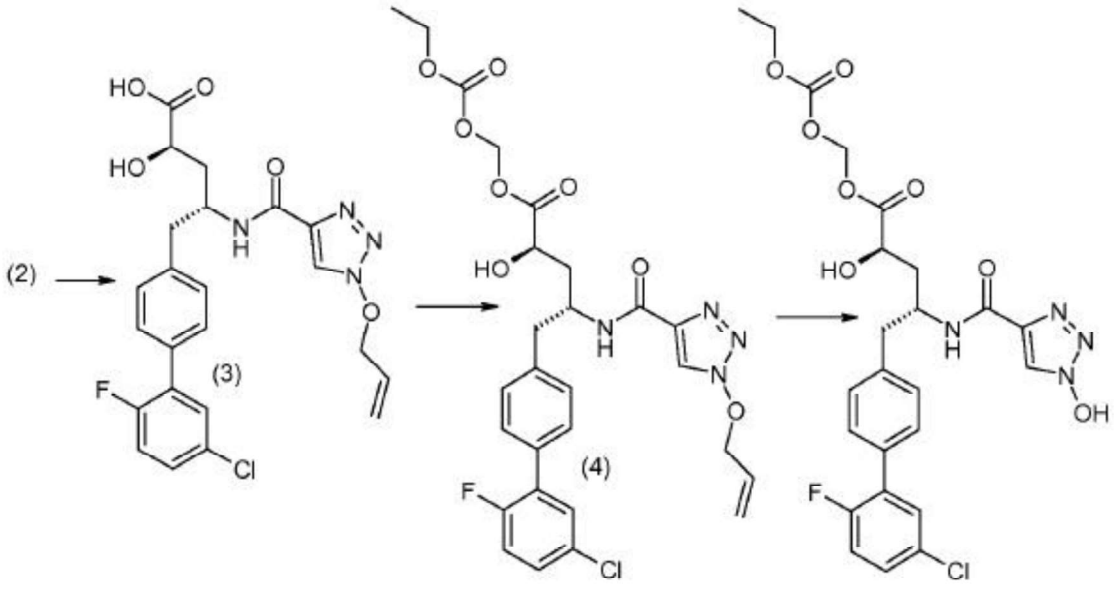
EXEMPLO 8I: Éster etoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



[00324] A uma solução de éster etílico de ácido 1-aliloxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,7 g, 8,6 mmol) em MeOH (20 ml) foi adicionada uma solução de LiOH (1,1 g, 45,3 mmol) em água (4 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente até o término da reação (1 hora). A mistura foi concentrada, diluída com água (10 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). A camada aquosa foi acidificada por HCl 1 N até pH = 3, extraída com EtOAc (3 x

30 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (30 ml) e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi evaporada para gerar o Composto 1 (1,3 g) como um sólido branco. LC-MS: 170 $[M+H]^+$.

[00325] A uma solução de éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorbifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (sal de HCl) (800 mg, 2,0 mmol) e Composto 1 (337 mg, 2,0 mmol) em DMF (15 ml) foram adicionados PyBOP (1,0 g, 2,0 mmol) e DIPEA (987 µl, 6,0 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. Água (50 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi concentrada para gerar um produto bruto que foi purificado por cromatografia em sílica gel (sílica gel: trama de 200-300; eluída com PE:EtOAc = 10:1 a 5:1 a 1:1) para gerar o Composto 2 (700 mg) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 517 $[M+H]^+$.



[00326] A uma solução de Composto 2 (700 mg, 1,4

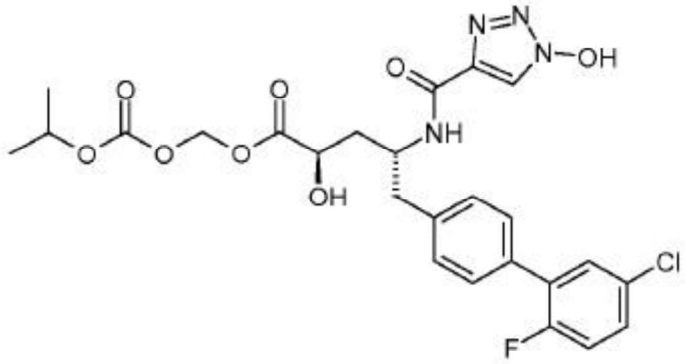
mmol) em MeOH (15 ml) e água (3 ml) foi adicionado LiOH (171 mg, 4,1 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, água (20 ml) foi adicionado, e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 ml). A camada aquosa foi acidificada por HCl 1 N até pH = 3, extraída com EtOAc (3 x 10 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (30 ml) e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi evaporada para gerar o Composto 3 (650 mg como um sólido amarelo. LC-MS: 489 $[M+H]^+$.

[00327] A uma mistura de Composto 3 (80 mg, 160 µmol) e clorometil etil carbonato (1,0 ml) foram adicionados NaI (48 mg, 0,32 mmol) e lutidina (52 mg, 480 µmol). A mistura foi agitada a 50°C por 6 horas. A mistura foi então resfriada até temperatura ambiente, diluída com água (15 ml) e extraída com EtOAc (2 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (20 ml), secas sobre Na_2SO_4 anidro, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica gel (sílica gel: trama de 200-300; eluída com PE:EtOAc de 4:1 a 1:1) para gerar o Composto 4 (60 mg) como um sólido amarelo claro. LC-MS: 591 $[M+H]^+$.

[00328] A uma solução de Composto 4 (40 mg, 68 µmol) em MeCN (10 ml) foi adicionado NaI (10 mg, 68 µmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. A essa suspensão agitada, TMSCl (11 mg, 102 µmol) foi adicionado e ela foi agitada por mais 10 minutos. A reação foi extinta por tiossulfato de sódio, e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (20 ml) e

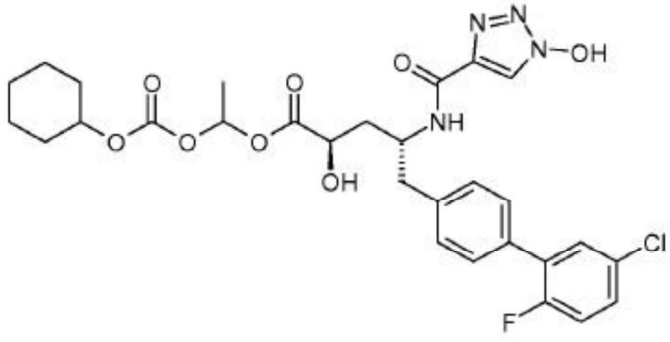
secas sobre Na_2SO_4 anidro. O resíduo foi purificado por pré-HPLC [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 µm; CAN-H_2O (TFA 0,1%) de 60% a 90%] para gerar o composto do título (8 mg) como um sólido branco. LC-MS: 551 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1,27 (t, 3H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,57-5,65 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 4H), 8,04 (s, 1H).

EXEMPLO 8J: Éster isopropoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



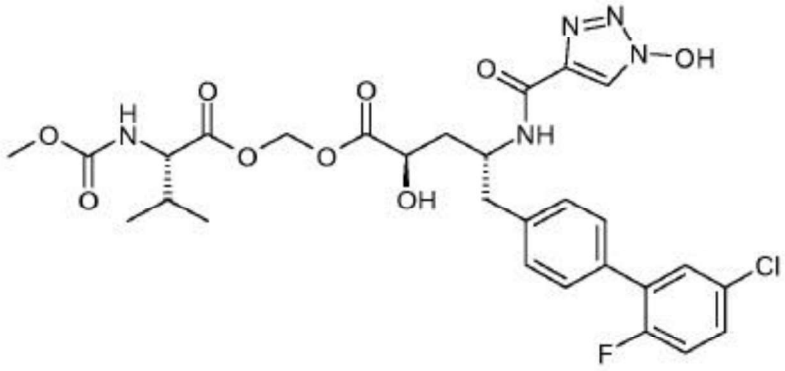
[00329] O composto do título foi preparado (110 mg) usando os procedimentos aqui descritos.

EXEMPLO 8K: Éster 1-ciclohexiloxicarboniloxietílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



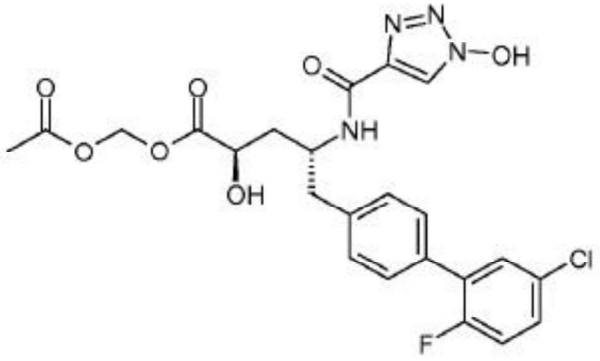
[00330] O composto do título foi preparado (16,6 mg) usando os procedimentos aqui descritos.

EXEMPLO 8L: Éster (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3] triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



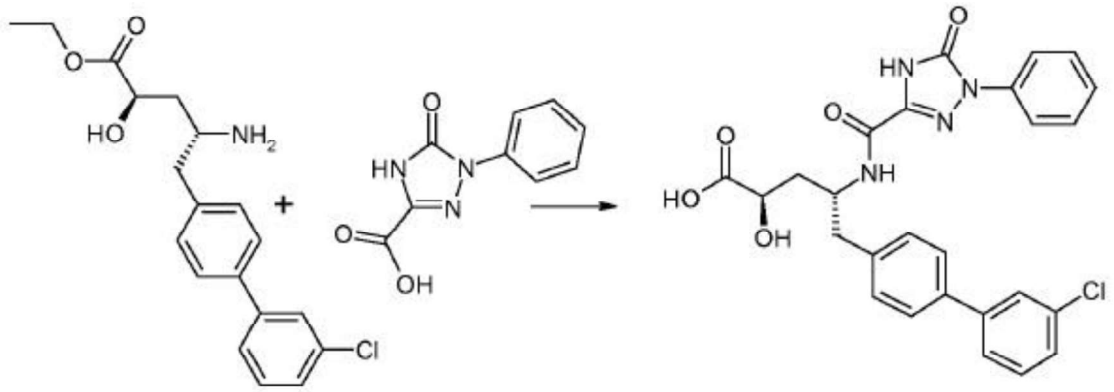
[00331] O composto do título foi preparado (117 mg) usando os procedimentos aqui descritos.

EXEMPLO 8M: Éster acetoximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(5′-cloro-2′-fluorbifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(1-hidróxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)amino]pentanóico



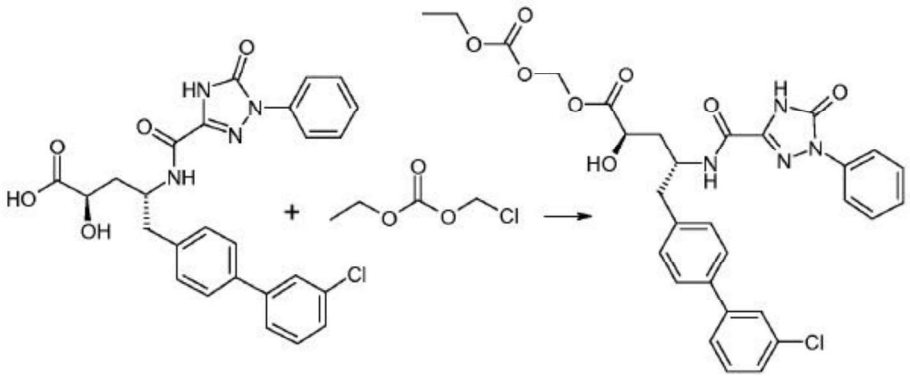
[00332] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

EXEMPLO 9A: Ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanóico



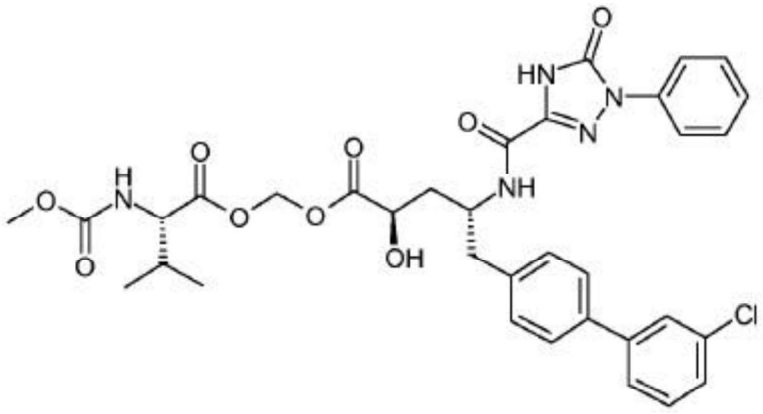
[00333] Ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (42,3 mg, 206 µmol) e HCTU (128 mg, 310 µmol) foram combinados em DMF e agitados por 10 minutos em temperatura ambiente. DIPEA (72 µl, 413 µmol) e éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanóico (50 mg, 0,1 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi combinada com EtOH (402 µl, 6,9 mmol) e 1 M de LiOH em água (1,1 ml, 1,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título (1,8 mg) como um sal de TFA. MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}ClN_4O_5$, 507,14; encontrado 507,2.

EXEMPLO 9B: Éster etoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino] pentanóico



[00334] Uma solução de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanóico (253 mg, 0,5 mmol), clorometil etil carbonato (69 mg, 0,5 mmol), 2,6-lutidina (165 mg, 1,5 mmol) e NaI (150 mg, 1 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada por 15 horas a 50°C. A mistura foi extinta com água (20 ml) e extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram coletadas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para gerar o composto do título como um sólido branco (13 mg). LC-MS: 608,8 $[M+H]^+$. ^{1}H-RNM: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 2,03-2,33 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 4,18 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,49 (br, 1H), 4,85 (br, 1H), 5,57-5,76 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,42-7.51 (m, 3H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

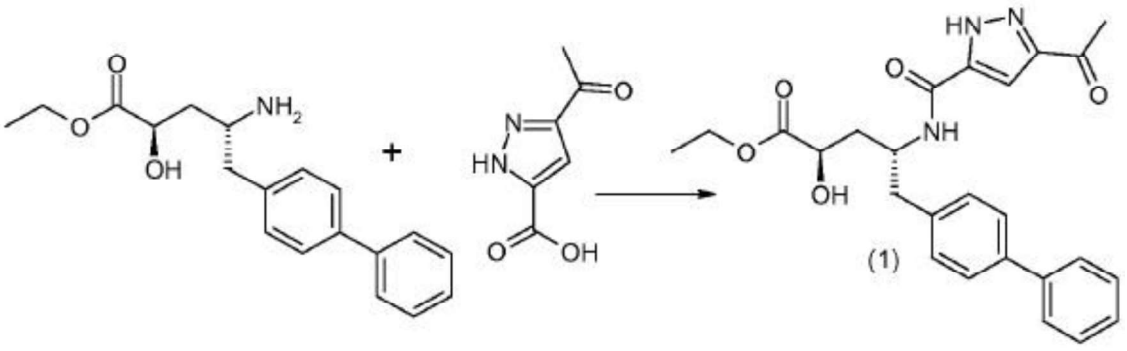
EXEMPLO 9C: Éster (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidróxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-diidro-1H-[1,,2,4]triazol-3-carbonil)amino]pentanóico



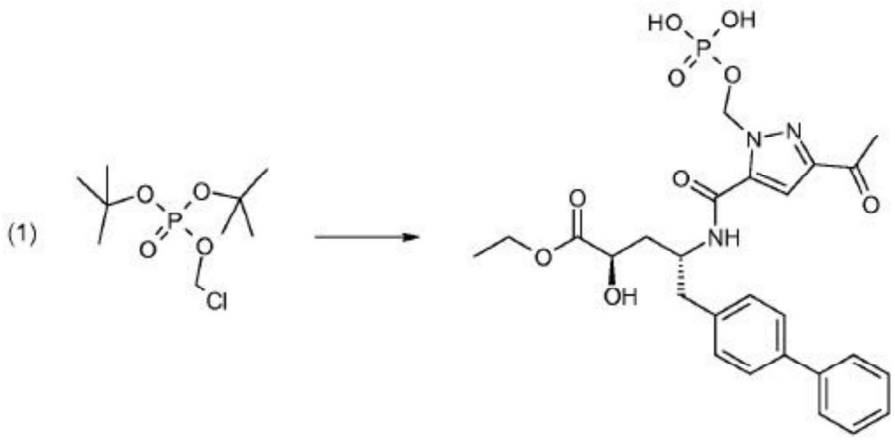
[00335] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

EXEMPLO 10A: Éster etílico de ácido (2R,4R)-4-[(5-

acetil-2-fosfonooximetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanóico

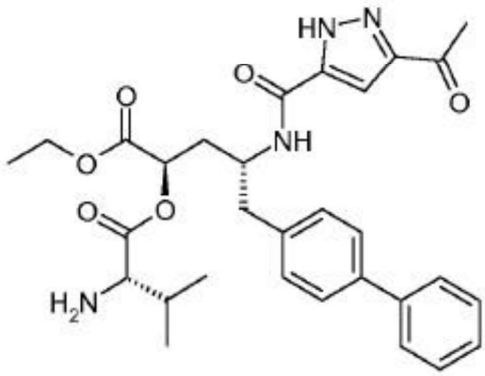


[00336] Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanóico (sal de HCl; 500 mg, 1 mmol, 1,0 equivalente), ácido 5-acetil-2H-pirazol-3-carboxílico (330,4 mg, 2,1 mmol, 1,5 equivalente) e HATU (820 mg, 2,1 mmol, 1,5 equivalente) foram combinados em DMF (5 ml), e a mistura resultante foi agitada por 2 minutos. DIPEA (750 µ foi adicionado, e a mistura foi agitada por 1 hora. A mistura foi seca sob vácuo, e o produto foi purificado usando cromatografia de fase reversa (MeCN/H_2O 10-70%; TFA 0,05% ao longo de 70 minutos) para gerar o Composto 1 como um sal de TFA (300 mg, 98% de pureza). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5$, 450,20; encontrado 450,2.



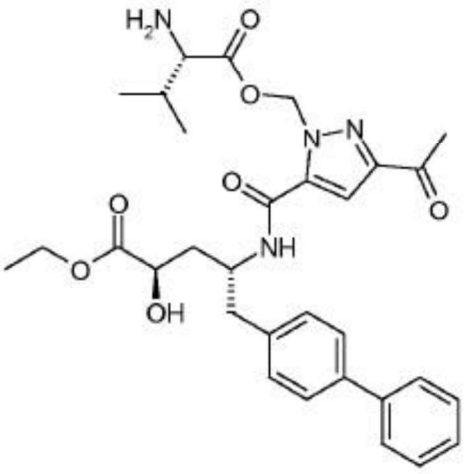
[00337] A uma solução de Composto 1 (15,0 mg, 33,4 µmol) em DMF (103 µl, 1,3 mmol) foram adicionados K_2CO_3 (5,1 mg, 36,7 µmol) e éster clorometílico de éster di-*t*-butílico de ácido fosfórico (9,50 mg, 36,7 µmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução de 1 M de HCl foi adicionada para levar o pH até 4-5. A camada orgânica foi extraída duas vezes com EtOAc, lavada com água, seguido por NaCl aquoso saturado, seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc em hexanos 30-90%). DCM (64,2 µl, 1,0 mmol) foi adicionado, seguido por TFA (40 µl, 0,6 mmol), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura foi evaporada e purificada por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sal de TFA (4 mg). MS *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}N_3O_9P$, 560,17; encontrado 560,1.

EXEMPLO 10B: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-((*S*)-2-amino-3-metilbutiriloxi)-5-bifenil-4-il-pentanóico



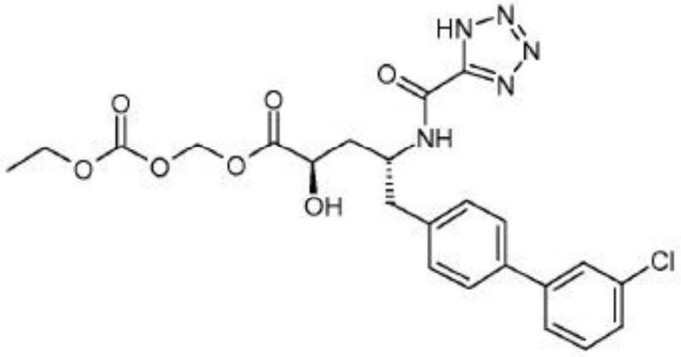
[00338] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

EXEMPLO 10C: Éster etílico de ácido (*2R,4R*)-4-{[5-acetil-2-((*S*)-2-amino-3-metilbutiriloximetil)-2H-pirazol-3-carbonil]amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanóico



[00339] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

EXEMPLO 11A: Éster etoxicarboniloximetílico de ácido (*2R,4R*)-5-(3′-clorobifenil-4-il)-2-hidóxi-4-[(1H-tetrazol-5-carbonil)amino]pentanóico



[00340] Usando os procedimentos aqui descritos, o composto do título também pode ser preparado.

ENSAIO

Ensaios *in vitro* para a quantificação da IC_{50} de potências inibidoras em NEP humana e de rato e ACE humana

[00341] As atividades inibidoras de compostos em

neprilisina humana e de rato (EC 3.4.24.11; NEP) e enzima conversora de angiotensina (ACE) humana foram determinadas com o uso de ensaios *in vitro*, como descrito abaixo.

Extração de atividade de NEP de rins de rato

[00342] NEP de rato foi preparada a partir de rins de ratos Sprague-Dawley adultos. Rins inteiros foram lavados em solução salina tamponada com fosfato gelada e levada em tampão de lise gelado (Triton X-114 1%, 150 mM de NaCl, 50 mM de tris(hidroximetil)aminometano (Tris) pH 7,5; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1.604-1.607) em uma proporção de 5 ml de tampão para cada grama de rim. As amostras foram homogeneizadas no gelo usando um triturador de tecido manual Politron. Os homogeneizados foram centrifugados a 1.000 x g em um rotor de balde oscilatório por 5 minutos a 3°C. O pélete foi ressuspenso em 20 ml de tampão de lise gelado e incubado no gelo por 30 minutos. As amostras (15-20 ml) foram então estratificadas sobre 25 ml de tampão de amortecimento gelado (sacarose 6% p/v, 50 mM de Tris pH 7,5, 150 mM de NaCl, Triton X-114 0,06%), aquecidas até 37°C por 3-5 minutos e centrifugadas a 1.000 x g em um rotor de balde oscilatório em temperatura ambiente por 3 minutos. As duas camadas superiores foram retiradas por aspiração, deixando um precipitado oleoso viscoso que contém a fração enriquecida em membrana. Glicerol foi adicionado até uma concentração de 50% e as amostras foram armazenadas a -20°C. As concentrações de proteína foram quantificadas usando um sistema de detecção BCA com albumina sérica bovina (BSA) como um padrão.

Ensaios de inibição de enzima

NEP humana recombinante e ACE humana recombinante

foram obtidas comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN, Números de catálogo 1 182-ZN e 929-ZN, respectivamente). O substrato peptídico fluorogênico Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros *e cols.* (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30: 1.157-62; Anaspec, San Jose, CA) e Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo *e cols.* (2000) *Biochemistry* 39: 8.519-8.525; Bachem, Torrance, CA) foram usados nos ensaios de NEP e ACE, respectivamente.

[00343] Os ensaios foram realizados em placas opacas brancas de 384 poços a 37°C usando os substratos peptídicos fluorogênicos em uma concentração de 10 µM em tampão de ensaio (NEP: 50 mM de HEPES, pH 7,5, 100 mM de NaCl, sorbitano monolaurato de polietileno glicol 0,01% (Tween-20), 10 µM de $ZnSO_4$; ACE: 50 mM de HEPES, pH 7,5, 100 mM de NaCl, Tween-20 0,01%, 1 µM de $ZnSO_4$). As respectivas enzimas foram usadas em concentrações que resultavam na proteólise quantitativa de 1 µM de substrato após 20 minutos a 37°C.

[00344] Os compostos de teste foram testados sobre o intervalo de concentrações de 10 µM a 20 pM. Os compostos de teste foram adicionados às enzimas e incubados por 30 minuto a 37°C antes do início da reação pela adição de substrato. As reações foram terminadas após 20 minutos de incubação a 37°C pela adição de ácido acético glacial até uma concentração final de 3,6% (v/v).

[00345] As placas foram lidas em um fluorímetro com comprimentos de onda de excitação e emissão ajustados em 320 nm e 405 nm, respectivamente. As constantes de inibição foram obtidas por regressão não linear dos dados usando a equação (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

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

em que ν é a taxa de reação, ν_0 é a taxa de reação não inibida, *I* é a concentração de inibidor e *K'* é a constante de inibição aparente.

[00346] O composto de fórmula I' (Exemplo 1A) foi testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pK_i em NEP humana ≥ 9,0, e também foi verificado que os seguintes pró-fármacos possuem atividade:

Ex.	**pKi**
1G	≥ 9,0
1I	7,0-7,9
1L	≥ 9,0
1M	8,0-8,9

[00347] Os compostos de pró-fármaco dos Exemplos 1B-F, 1H, 1J-K e 1N-P não foram testados, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio *in vitro*; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que os pró-fármacos tenham atividade de NEP *in vivo*.

[00348] O composto de fórmula II' (Exemplo 2A) foi testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pKi em NEP humana ≥ 9,0. Os compostos de pró-fármaco dos Exemplos 2B-I não inibiram a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foram testados, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que os pró-fármacos tenham atividade de NEP *in vivo*.

[00349] O composto de fórmula III' (Exemplo 3A) foi testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pKi em NEP humana ≥ 9,0. Os compostos de pró-fármaco dos

Exemplos 3B-E não inibiram a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foram testados, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que os pró-fármacos tenham atividade de NEP *in vivo*.

[00350] Os seguintes compostos da invenção foram testados nesse ensaio e foi constatado que possuem valores de pKi em NEP humana da forma a seguir. Em geral, nenhum desses compostos de pró-fármaco inibiu a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou os pró-fármacos não foram testados (n.d.), na medida em que não seria esperada atividade.

Ex.	**pKi**
4A	n.d.
4B	≥ 9,0
5A	n.d.
5B	≥ 9,0
6A	≥ 9,0
6B	n.d.
6C	n.d.
6D	n.d.
6E	n.d.

[00351] O composto de fórmula VII' (Exemplo 7A) foi testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pKi em NEP humana ≥ 9,0. Os compostos de pró-fármaco dos Exemplos 7B-E não inibiram a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foram testados, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que os pró-fármacos tenham atividade de NEP *in vivo*.

[00352] O composto de fórmula VIII' (Exemplo 8A) foi

testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pKi em NEP humana ≥ 9,0. Os compostos de pró-fármaco dos Exemplos 8B-L não inibiram a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foram testados, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que os pró-fármacos tenham atividade de NEP *in vivo*. Espera-se que os compostos de pró-fármaco do Exemplo 81 tenham atividade de NEP *in vivo*.

[00353] O composto de fórmula IX' (Exemplo 9A) foi testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pKi em NEP humana ≥ 9,0. Os compostos de pró-fármaco dos Exemplos 9B-C não inibiram a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foram testados, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que os pró-fármacos tenham atividade de NEP *in vivo*.

[00354] O composto de fórmula X' foi testado nesse ensaio e foi constatado que possui um valor de pKi em NEP humana ≥ 9,0. O composto de pró-fármaco do Exemplo 10A não inibiram a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foi testado, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, com base na atividade da forma ativa, espera-se que esse pró-fármaco possua atividade de NEP *in vivo*.

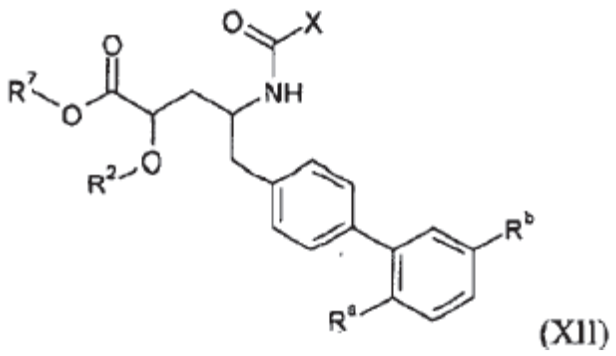
[00355] O composto de pró-fármaco do Exemplo 11A não inibiu a enzima nesse ensaio *in vitro*, ou não foi testado, na medida em que não seria esperada atividade nesse ensaio; no entanto, espera-se que esse pró-fármaco possua atividade de NEP *in vivo*.

[00356] Embora a presente invenção tenha sido

descrita com referência aos seus aspectos ou modalidades específicas, será subentendido por aqueles habilitados na técnica que várias alterações podem ser feitas ou equivalentes podem ser substituídos sem se afastar do verdadeiro espírito e escopo da invenção. Adicionalmente, no grau permitido pelas estatutos e regulamentações de patentes aplicáveis, todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados são aqui incorporados por referência em sua totalidade no mesmo grau como se cada documento fosse individualmente aqui incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

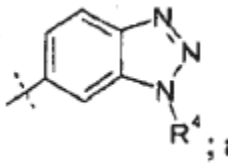
1. Composto caracterizado por ter a fórmula XII:



(XII)

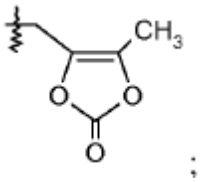
em que:

(i) R^a é H; R^b é Cl; X é



e

R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

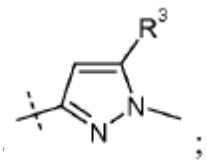


;

ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzil, $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-OCH_2OC(O)CHR^d$ NH_2 e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-$

NHC(O)O-C_{1-6} alquil e -P(O)$(OR^e)_2$, R^4 é -OH e R^7 é H; ou

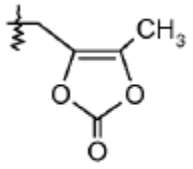
(ii) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

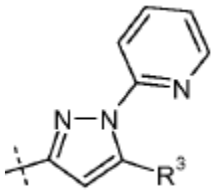
R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de -CH_2CF_3, -$(CH_2)_2CF_3$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CF_2CF_3$, -$C(CH_3)(CF_3)_2$, -$CH(CH_2CH_3)CF_3$, -$CH(CH_3)CF_2CF_3$, -$(CH_2)_{2-3}OH$, -$CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -$CHR^cOC(O)$-C_{1-4} alquil, -$CHR^cOC(O)O$-C_{2-4} alquil, -$CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, -C_{2-4} alquileno-$N(CH_3)_2$, -$CH_2OC(O)CHR^d$-NH_2, -$CH_2OC(O)CHR^d$-NHC(O)O-C_{1-6} alquil, benzil e



;

ou R^3 é selecionado de -$OC(O)CH_2CH_3$, -$OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, -OC(O)-fenil, -$OCH_2OC(O)CHR^d$-NH_2 e -$OCH_2OC(O)CHR^d$-NHC(O)O-C_{1-6} alquil e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de -C(O)-C_{1-6} alquil, -$C(O)CHR^d$-NH_2, -$C(O)CHR^d$-NHC(O)O-C_{1-6} alquil e -P(O)$(OR^e)_2$, R^3 é -OH e R^7 é H; ou

(iii) R^a é H; R^b é Cl; X é

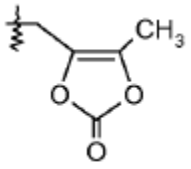


;

e

R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de -CH_2CH_3, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -CH_2CF_3, -$(CH_2)_2CF_3$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CF_2CF_3$, -$C(CH_3)(CF_3)_2$, -$CH(CH_2CH_3)CF_3$, - $CH(CH_3)CF_2CF_3$, -$(CH_2)_{2-3}OH$, -

$CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e

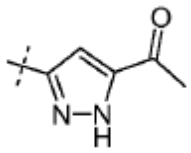


;

ou R^2 é H, R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)$-fenil, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e R^7 é H;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^3 é -OH e R^7 é H; ou

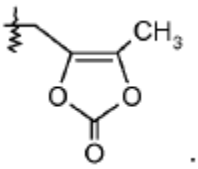
(iv) R^a é F; R^b é Cl; X é



;

e

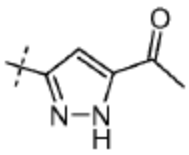
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

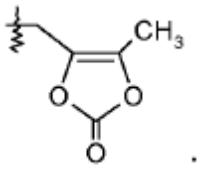
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

(v) R^a é H; R^b é Cl; X é



e ;

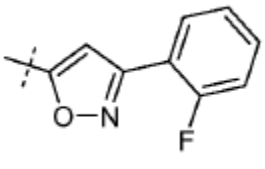
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

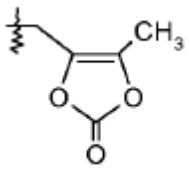
(vi) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

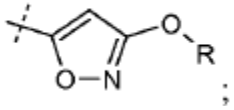
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

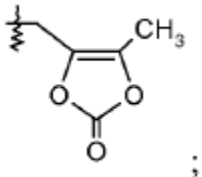
(vii) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

R é H ou $-CH_3$; e

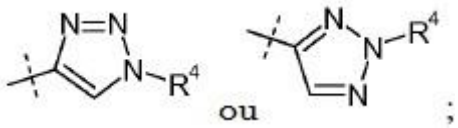
R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

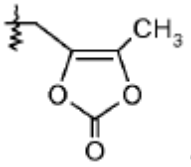
(viii) R^a é F; R^b é Cl; X é



;

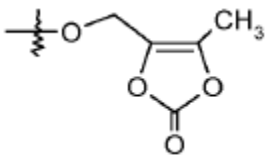
e

R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

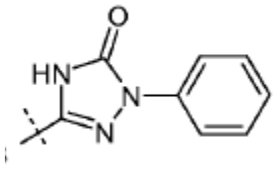
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzil, $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e



,

e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH e R^7 é H; ou

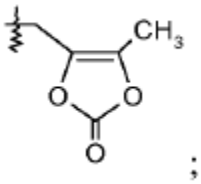
(ix) R^a é H; R^b é Cl; X é;



;

e

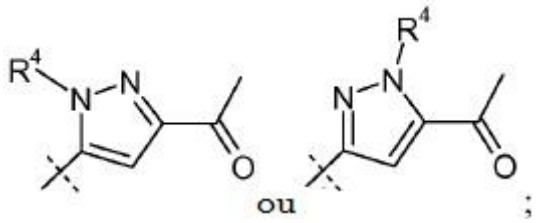
R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-$ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno$-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



;

ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$ e R^7 é H; ou

(x) R^a é H; R^b é H; X é

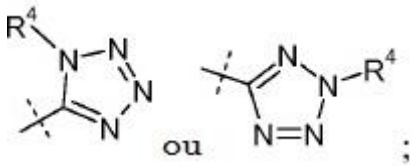


;

e

R^2 e R^4 são H e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e benzil; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é H e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou

(xi) R^a é H; R^b é Cl; X é



;

e

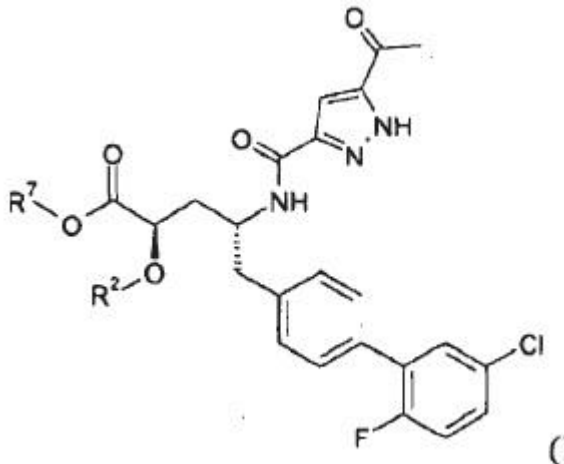
R^2 e R^4 são H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ alquil, $-CHR^cOC(O)O$-ciclohexil, $-C_{2-4}$ alquileno-$N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e benzil; ou R^2 é H, R^4

é selecionado de $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-C_{1-6}$ alquil, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é H e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$;

em que cada R^c é independentemente H ou $-C_{1-3}$ alquil; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenil ou benzil; e cada R^e é independentemente H, $-C_{1-6}$ alquil ou fenil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

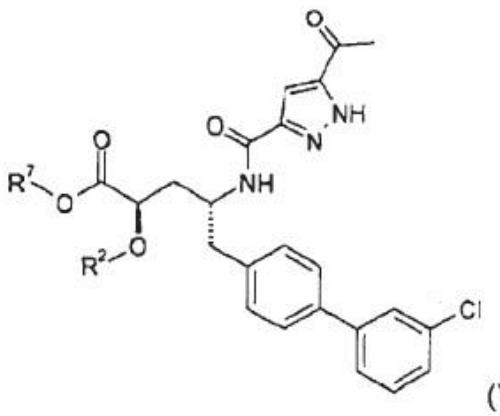
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula IV:



(IV).

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é H e R^7 é selecionado de H e $-CH_2CH_3$.

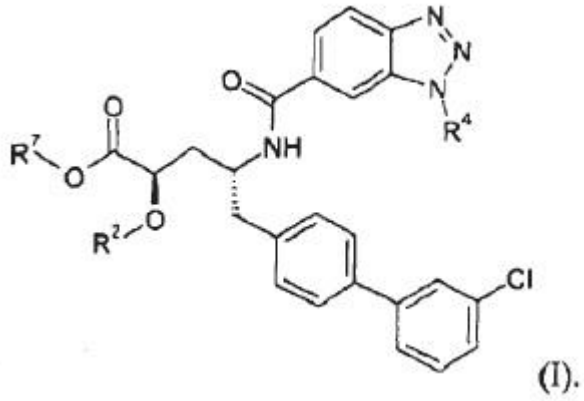
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula V:



(V).

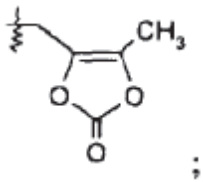
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é H e R^7 é selecionado de H e $-CH_2CH_3$.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula I:



(I).

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2)-NHC(O)OCH_3$, benzil e

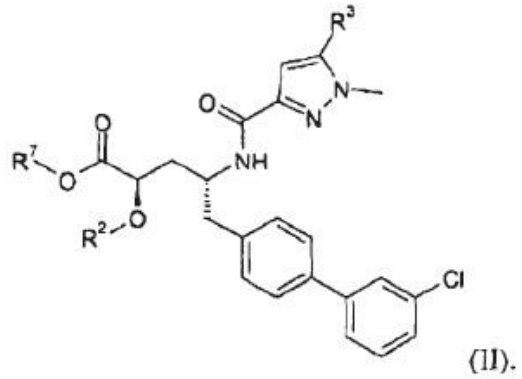


;

ou R^2 é H, R^4 é $-OCH_2OC(O)CH_3$ e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -

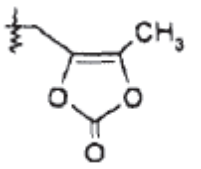
$OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é -O-benzil e R^7 é H.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula II:

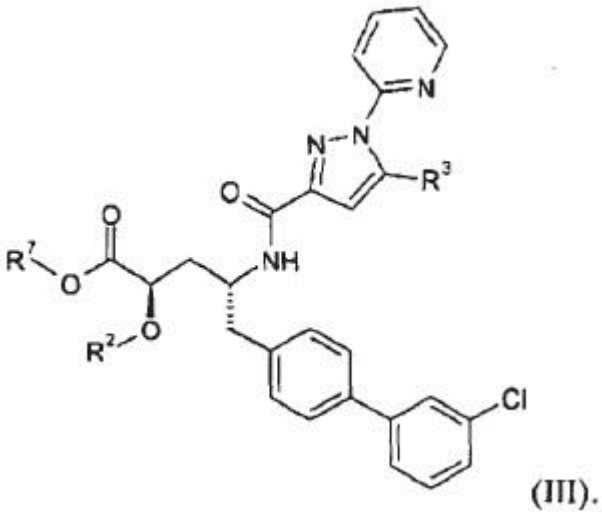


(II).

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, benzil e

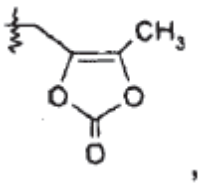


10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula III:



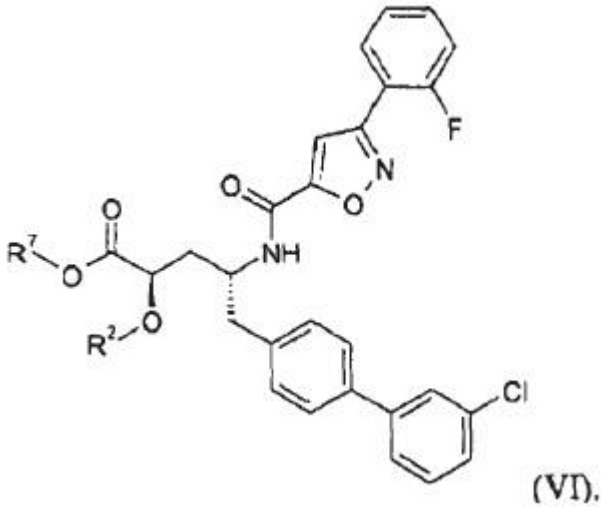
(III).

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ alquil, benzil e



em que R^d é $-CH(CH_3)_2$; ou R^2 é H, R^3 é $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^3 é -OH e R^7 é H.

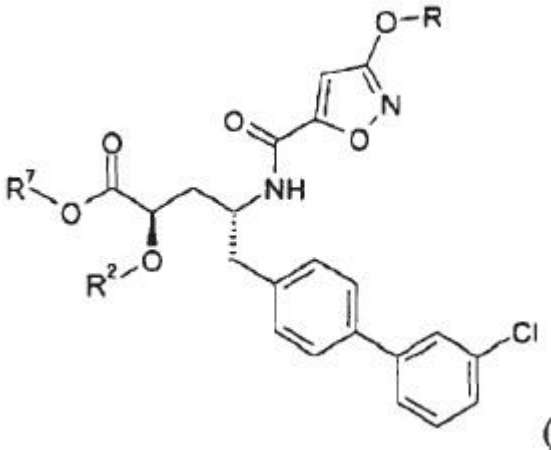
12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula VI:



(VI).

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ e $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

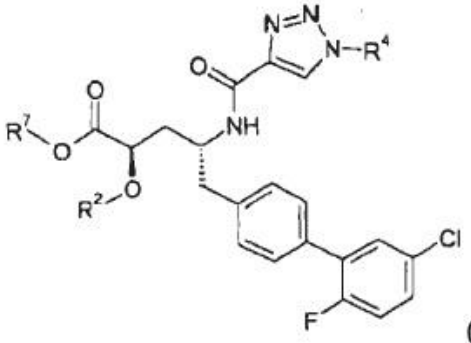
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula VII:



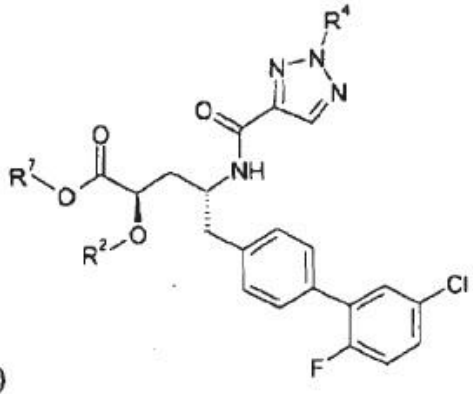
(VII).

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R é $-CH_3$, R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula VIIIa ou VIIIb:

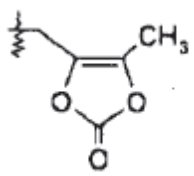


(VIIIa)



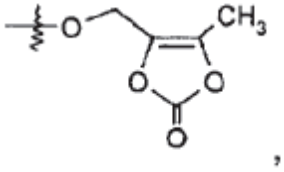
(VIIIb).

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OC(O)O-$ciclohexil, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]$ $NHC(O)OCH_3$, e



;

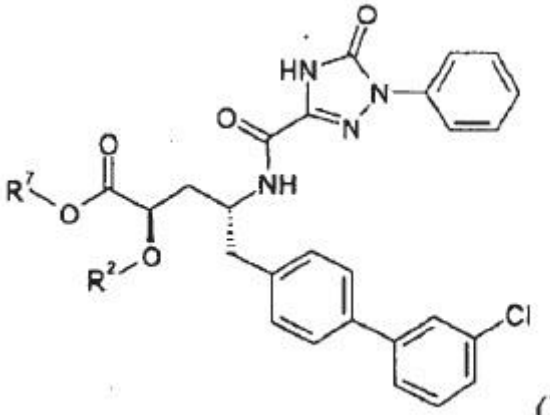
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, e



,

e R^7 é H.

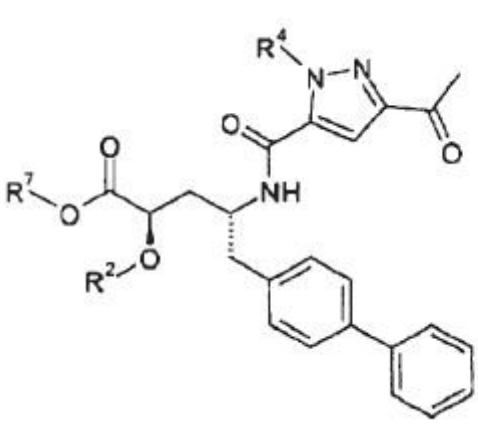
18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula IX:



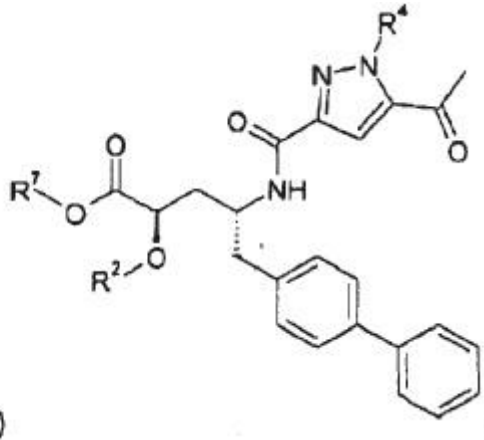
(IX).

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ e $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula Xa ou Xb:



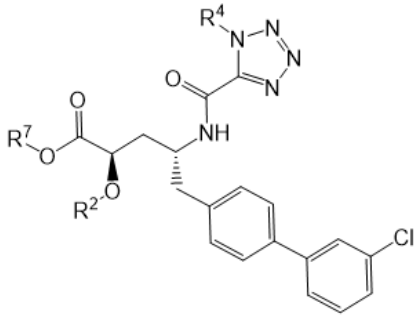
(Xa)



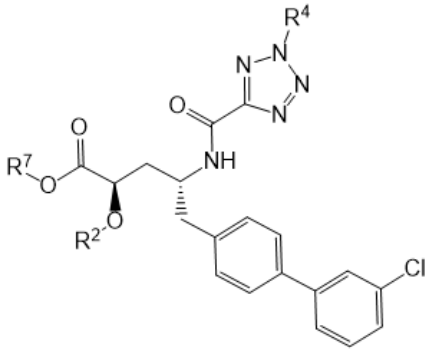
(Xb).

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, R^4 é $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ou $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é $-CH_2CH_3$; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^4 é H e R^7 é $-CH_2CH_3$.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter a fórmula XIa ou XIb:



(XIa)

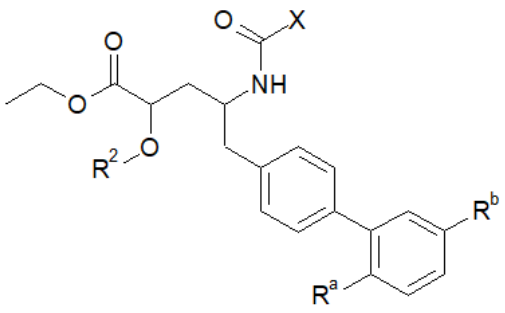


(XIb)

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^2, R^4 e R^7 são H; ou R^2 e R^4 são H e R^7 é $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$.

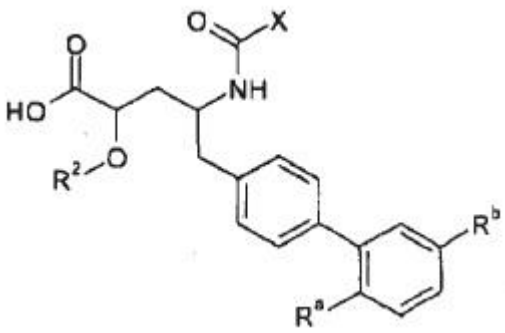
24. Processo para a preparação um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado por compreender a etapa de:

(a) reação de um composto de fórmula



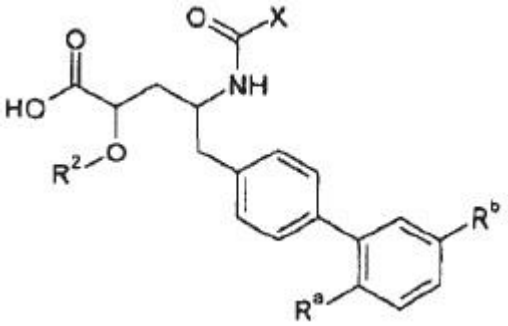
com um composto de fórmula $HO-R^7$ em uma reação de transesterificação; ou

(b) reação de um composto de fórmula



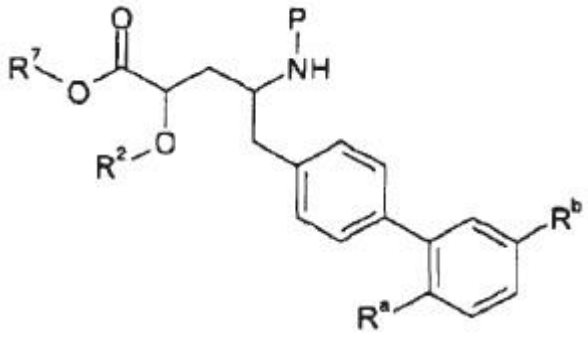
com um composto de fórmula L-R^7 em uma reação de substituição nucleofílica, em que L é um grupo abandonador; ou

(c) reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula L-R^2 em uma reação de substituição nucleofílica, em que L é um grupo abandonador; ou

(d) reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula HOOC-X em uma reação de acoplamento, em que P é H ou em grupo de proteção de amino;

para produzir um composto de fórmula XII.

25. Composição farmacêutica, caracterizada por

compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada ainda por compreender um agente terapêutico selecionado de antagonistas do receptor de adenosina, antagonistas do receptor α-adrenérgico, antagonistas do receptor β_1-adrenérgico, agonistas do receptor β_2-adrenérgico, antagonista do receptor β-adrenérgico/antagonistas do receptor α1 de ação dupla, degradadores do produto final da glicação avançada, antagonistas da aldosterona, inibidores da aldosterona sintase, inibidores da aminopeptidase N, androgênios, inibidores da enzima conversora de angiotensina e inibidores de ação dupla da enzima conversora de angiotensina/neprilisina, ativadores e estimuladores da enzima conversora de angiotensina 2, vacinas de angiotensina-II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarréicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipêmicos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas do receptor AT_1 e inibidores de ação dupla antagonista do receptor AT_1/neprilisina e bloqueadores multifuncionais do receptor de angiotensina, antagonistas do receptor de bradicinina, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores de quimase, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inibidores da enzima conversora de endotelina, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores de HMG-CoA redutase, estrogênios, agonistas e/ou antagonistas de receptor de estrogênio, inibidores da recaptação de monoamina, relaxantes musculares, peptídeos natriuréticos e seus análogos,

antagonistas do receptor de depuração do peptídeo natriurético, inibidores de neprilisina, doadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatórios não esteroidais, antagonistas do receptor de N-metil d-aspartato, agonistas do receptor opióide, inibidores da fosfodiesterase, análogos da prostaglandina, agonistas do receptor de prostaglandina, inibidores de renina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, bloqueador do canal de sódio, estimuladores e ativadores solúveis da guanilato ciclase, antidepressivos tricíclicos, antagonistas do receptor de vasopressina, e combinações destes.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um antagonista do receptor AT_1.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado por ser usado em terapia.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por ser usado no tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal.

30. Uso de um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal.