
(11) Número de Publicação: **PT 2864292 T**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 231/18 (2017.01) *C07D 401/04* (2017.01)
C07D 405/12 (2017.01) *C07D 249/04* (2017.01)
C07D 253/08 (2017.01) *C07D 261/18* (2017.01)
A61K 31/415 (2017.01) *A61K 31/4192*
(2017.01)
A61K 31/42 (2017.01) *A61K 31/4439*
(2017.01)
A61P 9/12 (2017.01) *A61P 13/12* (2017.01)

(22) Data de pedido: **2013.06.06**

(30) Prioridade(s): **2012.06.08 US
201261657229 P 2013.03.07 US
201361773969 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2015.04.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.04.12
132/2017**

(73) Titular(es):

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
901 GATEWAY BOULEVARD SOUTH SAN
FRANCISCO, CA 94080** US

(72) Inventor(es):

**ADAM HUGHES
MELISSA FLEURY** US

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE NEPRISILINA**

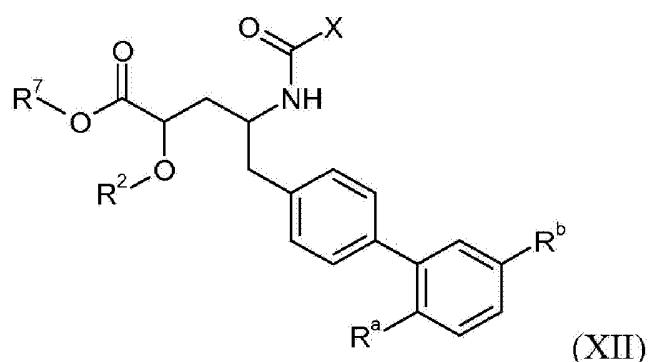
(57) Resumo:

NUM ASPETO, A INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS TENDO A FÓRMULA XII: EM QUE RA, RB, R2, R7 E X SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO, OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. OS COMPOSTOS AQUI DESCRITOS SÃO PROFÁRMACOS DE COMPOSTOS TENDO ATIVIDADE DE INIBIÇÃO DE NEPRISILINA. NOUTRO ASPETO, A INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICOS QUE COMPREENDEM ESTES COMPOSTOS, MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS; E PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS.

RESUMO

"INIBIDORES DE NEPRILISINA"

Num aspetto, a invenção refere-se a compostos tendo a fórmula XII:



em que R^a, R^b, R², R⁷ e X são como definidos na descrição, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os compostos aqui descritos são profármacos de compostos tendo atividade de inibição de neprilisina. Noutro aspetto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos; métodos de utilização destes compostos; e processos e intermediários para a preparação destes compostos.

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DE NEPRILISINA"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

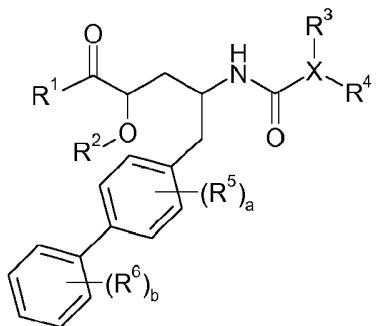
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos que são metabolizados *in vivo* em compostos tendo atividade como inibidores de neprilisina. A invenção refere-se também a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos. São divulgados processos e intermediários para preparar estes compostos e métodos de utilização destes compostos para tratar doenças, tais como hipertensão, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e doença renal.

ESTADO DA TÉCNICA

O documento US 2010/305145 divulga inibidores de neprilisina.

A Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 comumente concedida, apresentada em 14 de dezembro de 2011 por Gendron *et al.*, descreve novos compostos tendo atividade como inibidores de neprilisina. Em particular, são descritos compostos do género:

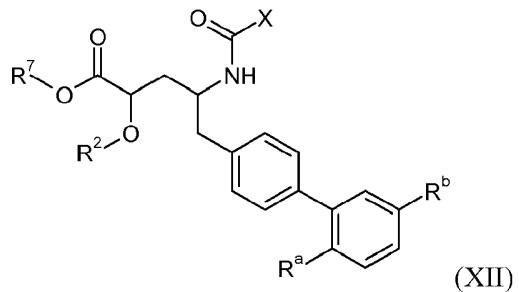


Em função das variáveis, os compostos dentro deste género podem ser referidos como estando na forma ativa ou como sendo um profármaco, o qual é metabolizado *in vivo* para gerar a forma ativa do composto.

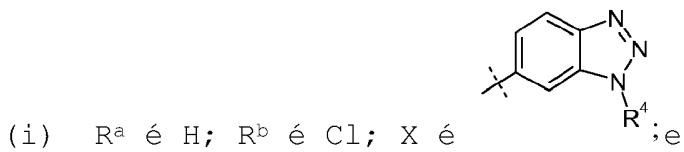
No entanto, apesar destes compostos, permanece uma necessidade de compostos e profármacos dentro deste género que possuam diferentes propriedades metabólicas e de dissociação. Por exemplo, permanece uma necessidade de compostos ativos e/ou compostos profármacos tendo absorção oral melhorada e de compostos profármacos que sofram dissociação rápida para formar o composto ativo. Esta invenção é dirigida a essa necessidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

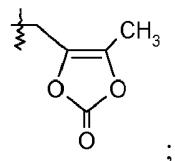
Um aspeto da invenção refere-se a um composto de fórmula XII:



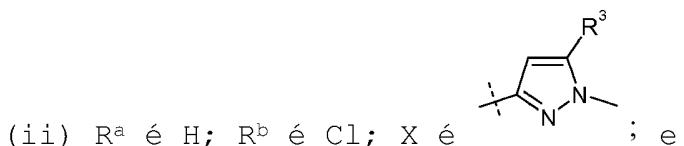
em que:



R² é H, R⁴ é -OH, e R⁷ é selecionado de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoc₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e

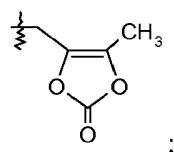


ou R² é H, R⁴ é selecionado de -O-benzilo, -OCHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂ e -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, e R⁷ é selecionado de H e -CH₂OC(O)CH₃; ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, e -P(O)(OR^e)₂, R⁴ é -OH, e R⁷ é H; ou

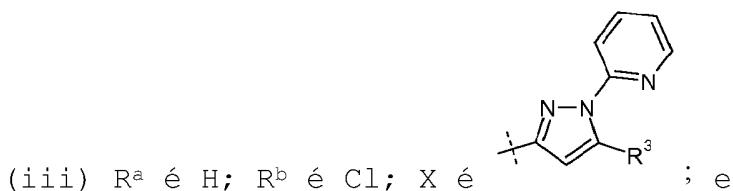


R² é H, R³ é -OH e R⁷ é selecionado de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃,

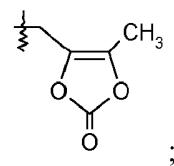
$-\text{CHR}^c\text{OC(O)-alquiloC}_{1-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-alquiloC}_{2-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-ciclo-hexilo}$, $-\text{alquilenoc}_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHCO(O)-alquiloC}_{1-6}$, benzilo, e



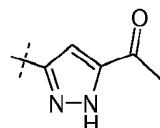
ou R^3 é selecionado de $-\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC(O)CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{OC(O)-fenilo}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$ e $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHCO(O)-alquiloC}_{1-6}$ e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-\text{C(O)-alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NHCO(O)-alquiloC}_{1-6}$ e $-\text{P(O)(OR}^e)_2$, R^3 é $-\text{OH}$, e R^7 é H; ou



R^2 é H, R^3 é $-\text{OH}$ e R^7 é selecionado de $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C(CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH(NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-alquiloC}_{1-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-alquiloC}_{2-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-ciclo-hexilo}$, $-\text{alquilenoc}_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHCO(O)-alquiloC}_{1-6}$, benzilo, e

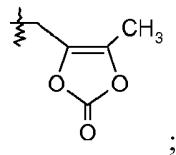


ou R^2 é H, R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)-$ fenilo, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-$ alquiloC₁₋₆, e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-$ alquiloC₁₋₆, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-$ alquiloC₁₋₆ e $-P(O)(OR^e)_2$, R^3 é $-OH$, e R^7 é H; ou

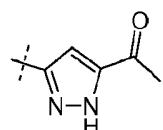


(iv) R^a é F; R^b é Cl; X é ; e

R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-$ alquiloC₁₋₄, $-CHR^cOC(O)O-$ alquiloC₂₋₄, $-CHR^cOC(O)O-$ ciclo-hexilo, $-alquilenoc_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-$ alquiloC₁₋₆, benzilo, e



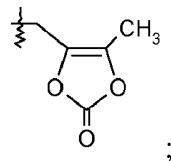
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-$ alquiloC₁₋₆, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-$ alquiloC₁₋₆ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; ou



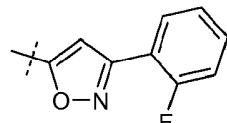
(v) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

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

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-alquiloC}_{1-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-alquiloC}_{2-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-ciclo-hexilo}$,
 $-\text{alquilenoc}_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$, benzilo, e

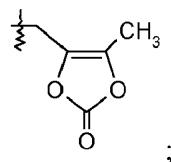


ou R^2 é selecionado de $-\text{C(O)-alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NH}_2$,
 $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$ e $-\text{P(O)(OR}^e)_2$, e R^7 é H; ou

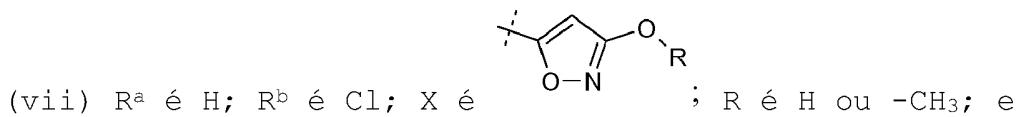


(vi) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

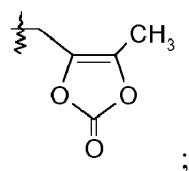
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-alquiloC}_{1-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-alquiloC}_{2-4}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-ciclo-hexilo}$,
 $-\text{alquilenoc}_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$, benzilo, e



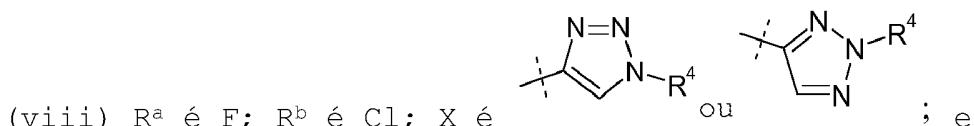
ou R^2 é selecionado de $-\text{C(O)-alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NH}_2$,
 $-\text{C(O)CHR}^d\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$ e $-\text{P(O)(OR}^e)_2$, e R^7 é H; ou



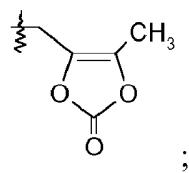
R^2 é H e R^7 é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



ou R^2 é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, e R^7 é H; ou

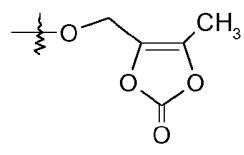


R^2 é H, R^4 é -OH, e R^7 é selecionado de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



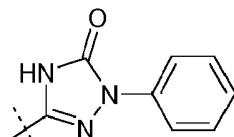
;

ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzilo, -OCHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ e



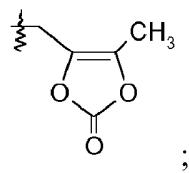
,

e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R^4 é -OH, e R^7 é H; ou



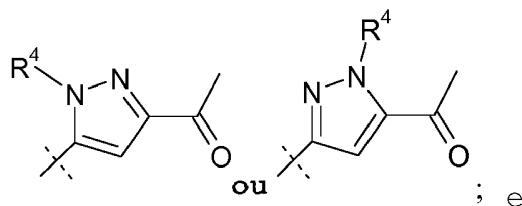
(ix) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

R^2 é H e R^7 é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



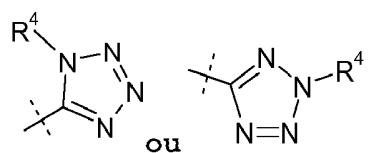
;

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



(x) R^a é H; R^b é H; X é

R^2 e R^4 são H, e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-CHR^dOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^dOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^dOC(O)O-ciclo-hexilo$, $-alquilenoC_{2-4}-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e benzilo; 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 $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ 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

R^2 e R^4 são H, e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^dOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^dOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^dOC(O)O-ciclo-hexilo$, $-alquilenoC_{2-4}-N(CH_3)_2$,

-CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, e benzilo; ou R² é H, R⁴ é selecionado de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ e -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, e R⁷ é H; ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R⁴ é H, e R⁷ é H; ou R² é H, R⁴ é -CH₂OP(O)(OR^e)₂ ou -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, e R⁷ é -CH₂CH₃; ou R² é -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ é H, e R⁷ é -CH₂CH₃;

em que cada R^c é independentemente H ou -alquiloC₁₋₃; cada R^d é independentemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H, -alquiloC₁₋₆ ou fenilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona compostos que são metabolizados *in vivo* em compostos que se determinou que possuem atividade de inibição da enzima neprilisina (NEP). Por conseguinte, prevê-se que os compostos da invenção sejam úteis e vantajosos como agentes terapêuticos para tratar doentes que sofrem de uma doença ou distúrbio que é tratado por inibição da enzima NEP ou pelo aumento dos níveis dos seus substratos peptídicos. Assim, um aspeto da invenção encontra utilidade num método de tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal, compreendendo administrar a um doente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

Outro aspeto da invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção.

Ainda outro aspeto da invenção refere-se a processos úteis para preparar compostos da invenção. Os sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto de fórmula I podem ser preparados por um processo compreendendo pôr em contacto um composto de fórmula I na forma de ácido ou base livre com uma base ou ácido farmaceuticamente aceitável.

A invenção encontra utilidade na utilização de um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento, especialmente para o fabrico de um medicamento útil para tratar hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal. A invenção também encontra utilidade na utilização de um composto da invenção para inibir uma enzima NEP num mamífero; e na utilização de um composto da invenção como uma ferramenta de investigação. São aqui divulgados outros aspetos e formas de realização da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Quando se descreve os compostos, composições, métodos e processos da invenção, os seguintes termos têm os significados que se seguem salvo indicação em contrário. Adicionalmente, como aqui utilizadas, as formas singulares "um," "uma," "o," e "a" incluem as correspondentes formas no plural a menos que o contexto de utilização determine claramente o contrário. Os termos "compreendendo", "incluindo" e "tendo" pretendem ser inclusivos e significam que pode haver elementos adicionais diferentes daqueles elementos listados. Todos os números que expressam quantidades de ingredientes, propriedades tal como peso molecular, condições reacionais, e outras aqui utilizadas

são para ser entendidos como estando modificados, em todos os casos, pelo termo "cerca de," salvo indicação em contrário. Por conseguinte, os números aqui proporcionados são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se pretende obter pela presente invenção. Pelo menos, e sem intenção de limitar a aplicação da doutrina dos equivalentes ao âmbito das reivindicações, cada número deve ser pelo menos interpretado à luz dos algarismos significativos indicados e aplicando técnicas de arredondamento correntes.

O termo "alquilo" significa um grupo hidrocarboneto saturado monovalente que pode ser linear ou ramificado. A menos que definido de outro modo, tais grupos alquilo contêm tipicamente desde 1 a 10 átomos de carbono e incluem, por exemplo, -alquiloC₁₋₆, o que significa um grupo alquilo tendo desde 1 a 6 átomos de carbono, em que os átomos de carbono estão em qualquer configuração aceitável. Os grupos alquilo representativos incluem, a título de exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo e n-hexilo.

Como aqui utilizada, a frase "tendo a fórmula" ou "tendo a estrutura" não pretende ser limitativa e é utilizada do mesmo modo que o termo "compreendendo)" é geralmente utilizado. Por exemplo, quando se representa uma estrutura, entende-se que são abrangidas todas as formas estereoisoméricas e tautoméricas, salvo indicação em contrário.

A expressão "farmaceuticamente aceitável" refere-se a um material que não é biologicamente, ou de outro modo, inaceitável quando utilizado na invenção. Por exemplo, a expressão "veículo

"farmaceuticamente aceitável" refere-se a um material que pode ser incorporado numa composição e administrado a um doente sem provocar efeitos biológicos inaceitáveis ou interagir de um modo inaceitável com outros componentes da composição. Tais materiais farmaceuticamente aceitáveis satisfazem tipicamente os requisitos necessários das avaliações toxicológicas e de fabrico, e incluem aqueles materiais identificados como ingredientes inativos adequados pela U.S. Food and Drug Administration.

A expressão "sal farmaceuticamente aceitável" significa um sal preparado a partir de uma base ou um ácido que é aceitável para administração a um doente, tal como um mamífero (por exemplo, sais tendo uma segurança aceitável em mamíferos para um determinado regime de administração). No entanto, entende-se que não é necessário que os sais abrangidos pela invenção sejam sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como os sais de compostos intermediários que não se destinam a administração a um doente. Os 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 uma porção básica, tal como uma amina, piridina ou imidazole, e uma porção ácida, tal como um ácido carboxílico ou tetrazole, podem formar-se zwitteriões, e estão incluídos dentro do termo "sal" como aqui utilizado. Os sais derivados de bases inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de amónio, cálcio, cobre, férricos, ferrosos, de lítio, magnésio, mangânicos, manganosos, de potássio, sódio e zinco. Os sais derivados de bases orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas

substituídas, aminas cíclicas, aminas naturais e semelhantes, tais como arginina, betaina, cafeína, colina, *N,N'*-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e trometamina. Os sais derivados de ácidos inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem sais dos ácidos bórico, carbónico, halídrico (bromídrico, clorídrico, fluorídrico ou iodídrico), nítrico, fosfórico, sulfâmico e sulfúrico. Os sais derivados de ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de hidroxiácidos alifáticos (por exemplo, os ácidos cítrico, glucônico, glicólico, láctico, lactobiônico, málico e tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por exemplo, os ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico e trifluoroacético), aminoácidos (por exemplo, os ácidos aspártico e glutâmico), ácidos carboxílicos aromáticos (por exemplo, os ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico e trifenilacético), hidroxiácidos aromáticos (por exemplo, os ácidos *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico e 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por exemplo, os ácidos fumárico, maleico, oxálico e succínico), glucorônico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfônicos (por exemplo, os ácidos benzenossulfônico, canforsulfônico, edisílico, etanossulfônico, isetiónico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, naftaleno-1,5-dissulfônico, naftaleno-2,6-dissulfônico e *p*-toluenossulfônico) e ácido xifanoico.

Como aqui utilizado, o termo "profármaco" destina-se a significar um precursor inativo (ou significativamente menos ativo) de um fármaco que é convertido na sua forma ativa no corpo sob condições fisiológicas, por exemplo, pelos processos metabólicos normais. Tais compostos não precisam de ter atividade farmacológica sobre a NEP, mas podem ser administrados por via oral ou parentérica e depois disso metabolizados no corpo para formar um composto que é farmacologicamente ativo sobre a NEP.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade suficiente para efetuar tratamento quando administrada a um doente que necessita do mesmo, ou seja, a quantidade de fármaco necessária para se obter o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz para tratar a hipertensão é uma quantidade de composto necessária para, por exemplo, reduzir, suprimir, eliminar ou prevenir os sintomas de hipertensão, ou para tratar a causa subjacente da hipertensão. Numa forma de realização, uma quantidade terapeuticamente eficaz é aquela quantidade de fármaco necessária para reduzir a pressão arterial ou a quantidade de fármaco necessária para manter a pressão arterial normal. Por outro lado, a expressão "quantidade eficaz" significa uma quantidade suficiente para se obter um resultado desejado, que não é necessariamente um resultado terapêutico. Por exemplo, quando se estuda um sistema que comprehende uma enzima NEP, uma "quantidade eficaz" pode ser a quantidade necessária para inibir a enzima.

O termo "tratar" ou "tratamento" como aqui utilizado significa tratar ou o tratamento de uma doença ou estado clínico (tal como hipertensão) num doente, tal como um mamífero (particularmente um humano) que inclui um ou mais dos seguintes: (a) prevenir a ocorrência da doença ou estado clínico, i. e., prevenir a recorrência da doença ou estado clínico ou tratar profilaticamente um doente que está predisposto à doença ou estado clínico; (b) melhorar a doença ou estado clínico, i. e., eliminar ou provocar a regressão da doença ou estado clínico num doente; (c) suprimir a doença ou estado clínico, i. e., abrandar ou parar o desenvolvimento da doença ou estado clínico num doente; ou (d) aliviar os sintomas da doença ou estado clínico num doente. Por exemplo, a expressão "tratar a hipertensão" incluiria prevenir a ocorrência da hipertensão, melhorar a hipertensão, suprimir a hipertensão e aliviar os sintomas da hipertensão (por exemplo, diminuir a pressão arterial). O termo "doente" destina-se a incluir aqueles mamíferos, tais como os humanos, que necessitam de tratamento ou prevenção de uma doença ou que estão presentemente a ser tratados para a prevenção de uma doença ou o tratamento de uma doença ou estado clínico específico, assim como os indivíduos de ensaio, nos quais o composto cristalino está a ser avaliado ou a ser utilizado num ensaio, por exemplo um modelo animal.

Todos os outros termos e expressões aqui utilizados têm o seu significado corrente como entendido pelos especialistas com conhecimentos médios na técnica à qual pertencem.

Os compostos da invenção contêm um ou mais centros quirais e, portanto, estes compostos podem ser preparados e utilizados em várias formas estereoisoisoméricas. Nalgumas formas de

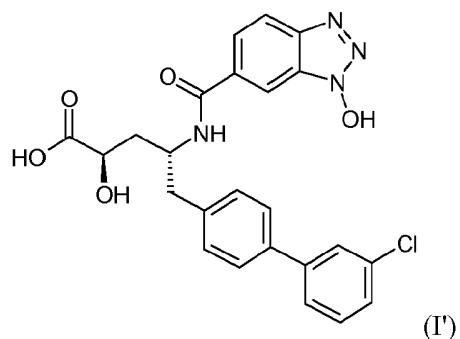
realização, a fim de otimizar a atividade terapêutica dos compostos da invenção, e. g., para tratar a hipertensão, pode ser desejável que os átomos de carbono apresentem uma configuração particular (*R,R*), (*S,S*), (*S,R*) ou (*R,S*) ou estejam enriquecidos numa forma estereoisomerica com essa configuração. Noutras formas de realização, os compostos da invenção estão presentes como misturas racémicas. Por conseguinte, a invenção refere-se também a misturas racémicas, estereoisómeros puros (e. g., enantiómeros e diastereoisómeros), misturas enriquecidas num estereoísmo e semelhantes, salvo indicação em contrário. Quando uma estrutura química é aqui representada sem qualquer estereoquímica, entende-se que todos os estereoisómeros possíveis estão abrangidos por essa estrutura. De forma semelhante, quando é aqui apresentado ou nomeado um estereoísmo particular, será entendido pelos especialistas na técnica que nas composições da invenção podem estar presentes quantidades mais pequenas de outros estereoisómeros, salvo indicação em contrário, na condição de que a utilidade da composição como um todo não seja eliminada pela presença desses outros isómeros. Os estereoisómeros individuais podem ser obtidos por numerosos métodos que são bem conhecidos na técnica, incluindo cromatografia quiral utilizando uma fase ou suporte estacionário quiral adequado, ou por conversão química dos mesmos em diastereoisómeros, separação dos diastereoisómeros por meios convencionais, tais como cromatografia ou recristalização, e regeneração subsequente do estereoísmo original.

Adicionalmente, quando aplicável, todos os isómeros *cis-trans* ou *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas e formas topoisomericas dos compostos da invenção estão incluídos no âmbito da invenção, salvo indicação em contrário.

Os compostos da invenção, assim como os compostos utilizados na sua síntese, podem incluir também compostos marcados isotopicamente, isto é, onde um ou mais átomos foram enriquecidos com átomos tendo uma massa atómica diferente da massa atómica que se encontra predominantemente na natureza. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos de fórmula I incluem, por exemplo, mas não estão limitados a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl e ^{18}F . De particular interesse são os compostos de fórmula I enriquecidos em tritio ou carbono-14 que podem ser utilizados, por exemplo, em estudos de distribuição no tecido; os compostos da invenção enriquecidos em deutério especialmente num sítio metabolizável que originem, por exemplo, compostos com maior estabilidade metabólica; e compostos de fórmula I enriquecidos num isótopo emissor de positrões, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , os quais podem ser utilizados, por exemplo, em estudos de Topografia de Emissão de Positrões (PET).

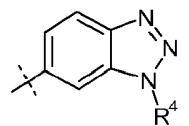
A nomenclatura aqui utilizada para denominar os compostos da invenção é ilustrada nos Exemplos deste documento. Esta nomenclatura foi obtida utilizando o software AutoNom (MDL, San Leandro, Califórnia) comercialmente disponível.

A Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 divulgou especificamente o ácido $(2R,4R)-5-(3'\text{-clorobifenil-4-il})-2\text{-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico}$, o qual é representado pela fórmula I':

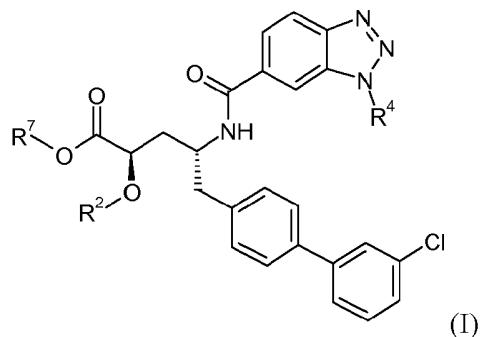


Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula I'. A Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 também divulgou o profármaco de éster etílico do composto de fórmula I'.

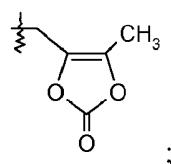
Um aspeto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula I'. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H , R^b é Cl e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula I:

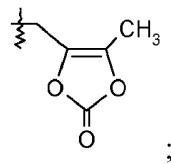


em que R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$,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



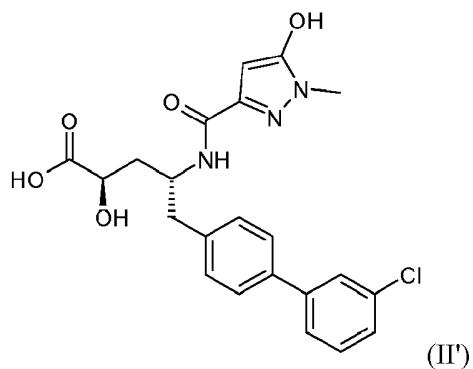
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-O-benzilo$, $-OCHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$, e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH, e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-alquiloC_{1-3}$; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H, $-alquiloC_{1-6}$ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

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



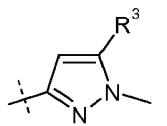
ou R^2 é H, R^4 é $-OCH_2OC(O)CH_3$ e R^7 é selecionado de H e $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é -O-benzilo e R^7 é H.

O composto ácido $(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-$ hidroxi-4-[5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico é também especificamente divulgado na Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383, e é representado pela fórmula II':

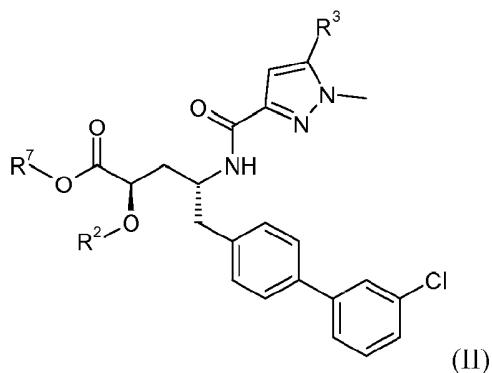


Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula II''. A Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 também divulgou o profármaco de éster isobutilílico do composto de fórmula II''.

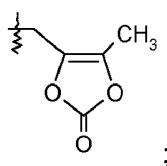
Outro aspeto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula II''. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula II:



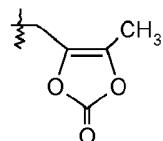
em que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexílio$,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



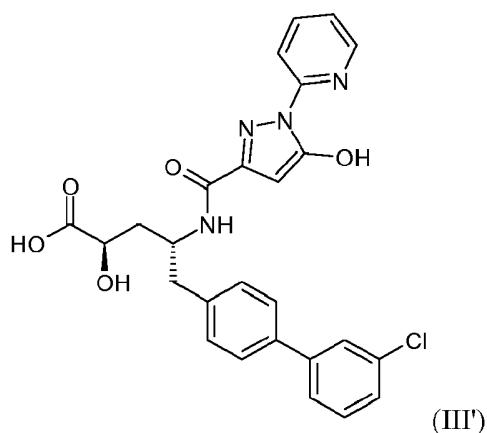
ou R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)-fenílio$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$, e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, R^3 é -OH, e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-alquiloC_{1-3}$; cada R^d é

independentemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H, -alquiloC₁₋₆ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula II, R² é H, R³ é -OH e R⁷ é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, benzilo, e



O composto ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico é também especificamente divulgado na Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383, e é representado pela fórmula III':

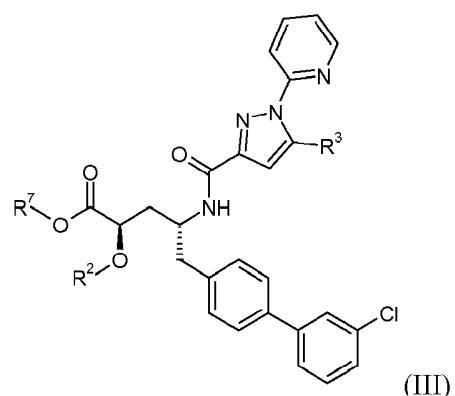


Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula III'.

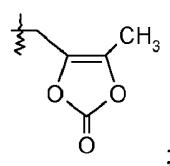
Outro aspecto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula III'. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula III:

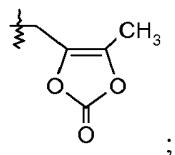


em que R² é H, R³ é -OH e R⁷ é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



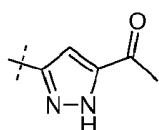
ou R^2 é H, R^3 é selecionado de $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)-fenilo$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$, e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, R^3 é $-OH$,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

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula III, R^2 é H, R^3 é $-OH$ e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$, benzilo, e

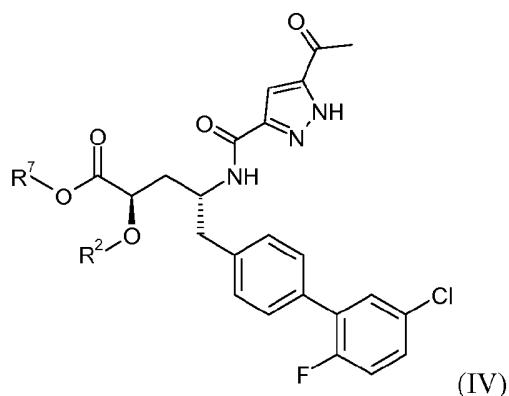


em que R^d é $-CH(CH_3)_2$. Noutra forma de realização dos compostos de Fórmula III, R^2 é H, R^3 é $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e R^7 é H. Ainda noutra forma de realização dos compostos de Fórmula III, R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^3 é $-OH$ e R^7 é H.

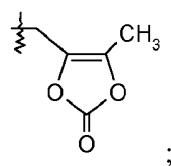
Outro aspeto da invenção refere-se a um composto de fórmula XII, em que R^a é F, R^b é Cl, e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula IV:



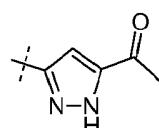
em que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-ciclohexilo$,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



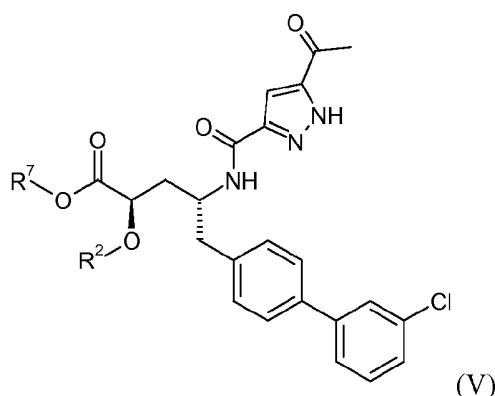
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-alquiloC_{1-3}$; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H,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

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula IV, R² é H e R⁷ é selecionado de H e -CH₂CH₃.

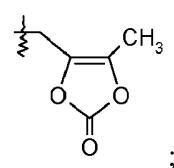
Outro aspeto da invenção refere-se a um composto de fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula V:



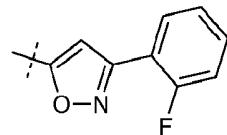
em que R² é H e R⁷ é selecionado de H, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexílio, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzílio, e



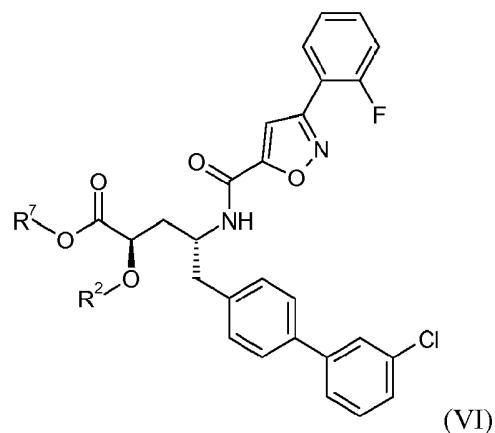
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-alquiloC_{1-3}$; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H,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

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula V, R^2 é H e R^7 é selecionado de H e $-CH_2CH_3$.

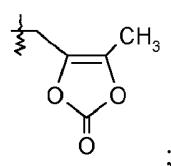
Outro aspeto da invenção refere-se a um composto de fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula VI:



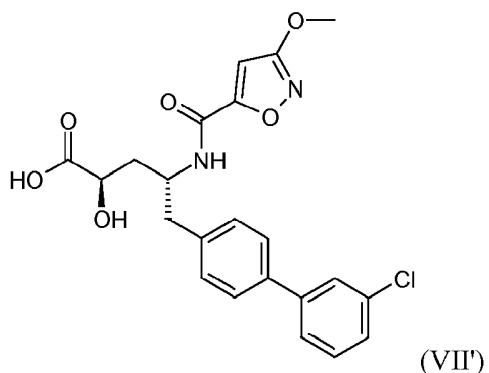
em que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$,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



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

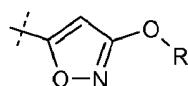
Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula VI, R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ e $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

O composto ácido $(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxi-isoxazole-5-carbonil)amino]pentanoico$ é também especificamente divulgado na Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383, e é representado pela fórmula VII':

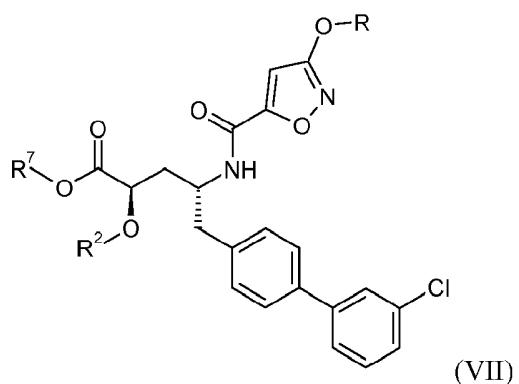


Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula VII'.

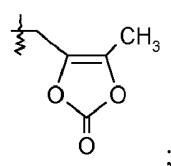
Outro aspeto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula VII'. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl e X é:



em que R é H ou -CH₃. Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula VII:



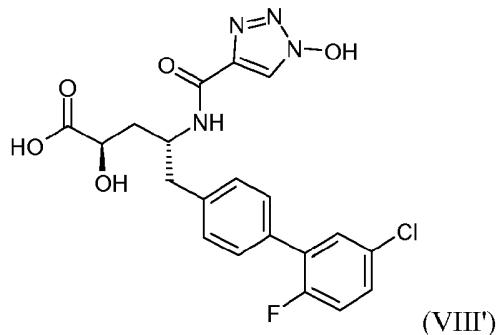
em que R² é H e R⁷ é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CH_{R^c}OC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CH_{R^c}OC(O)O-ciclohexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, e R⁷ é H; em que cada R^c é independentemente H ou -alquiloC₁₋₃; cada R^d é independentemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H, -alquiloC₁₋₆ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

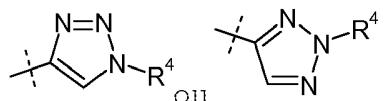
Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula VII, R é -CH₃, R² é H, e R⁷ é selecionado de -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃ e -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃.

O composto ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1*H*-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico é também especificamente divulgado na Publicação de Patente U.S. N.^o 2012/0157383, e é representado pela fórmula VIII':

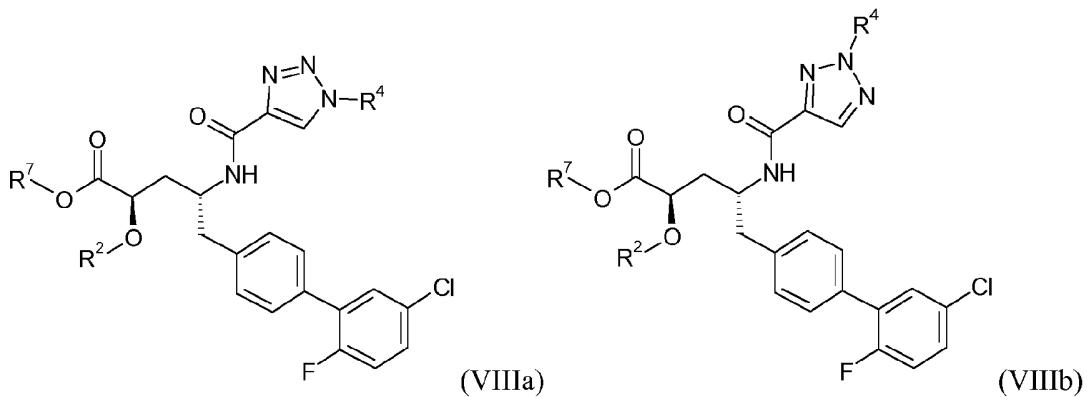


Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula VIII'. A Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 também divulgou os profármacos de éster isopropílico, éster etílico, éster isobutilílico e éster heptílico do composto de fórmula VIII'.

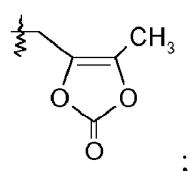
Outro aspecto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula VIII'. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é F, R^b é Cl e X é:



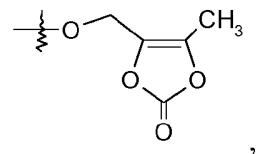
Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula VIIIa ou VIIIf:



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

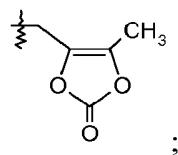


ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-O-benzilo$, $-OCHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ e



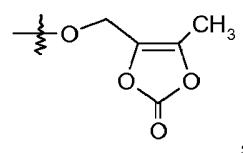
e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(ORE)_2$, R^4 é -OH, e R^7 é H; em que cada R^c é independentemente H ou $-alquiloC_{1-3}$; cada R^d é independentemente H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, fenilo ou benzilo; e cada RE é independentemente H, $-alquiloC_{1-6}$ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula VIIia e VIIib, R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OC(O)O-ciclo-hexilo$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, e



;

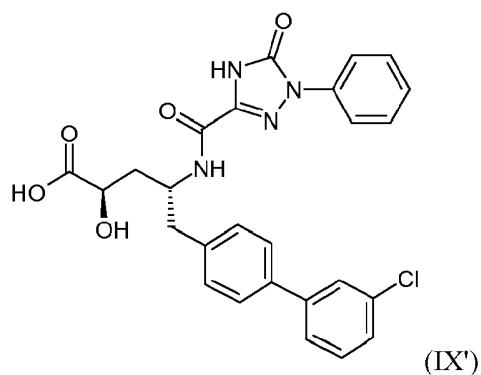
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, e



,

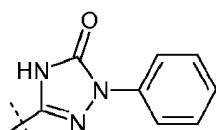
e R^7 é H.

O composto ácido $(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-$ hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazole-3-carbonil)amino]pentanoico é também especificamente divulgado na Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 e é representado pela fórmula IX':

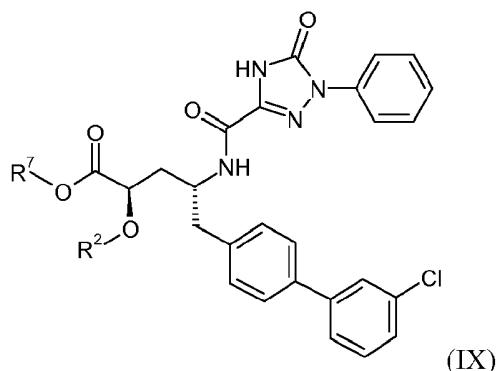


Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula IX'.

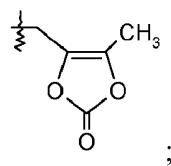
Outro aspeto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula IX'. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula IX:



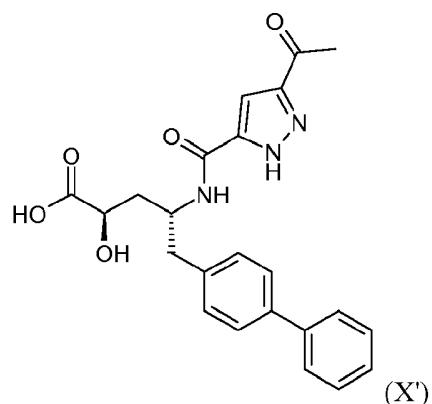
em que R² é H e R⁷ é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)-ciclo-hexilo, -alquilenoc₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, e R⁷ é H; em que cada R^c é independentemente H ou -alquiloC₁₋₃; cada R^d é independentemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H, -alquiloC₁₋₆ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula IX, R² é H e R⁷ é selecionado de -CH₂OC(O)OCH₂CH₃ e -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃.

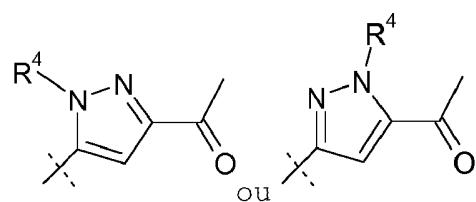
O composto ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-2H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico é também especificamente divulgado na Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 e é representado pela fórmula X':



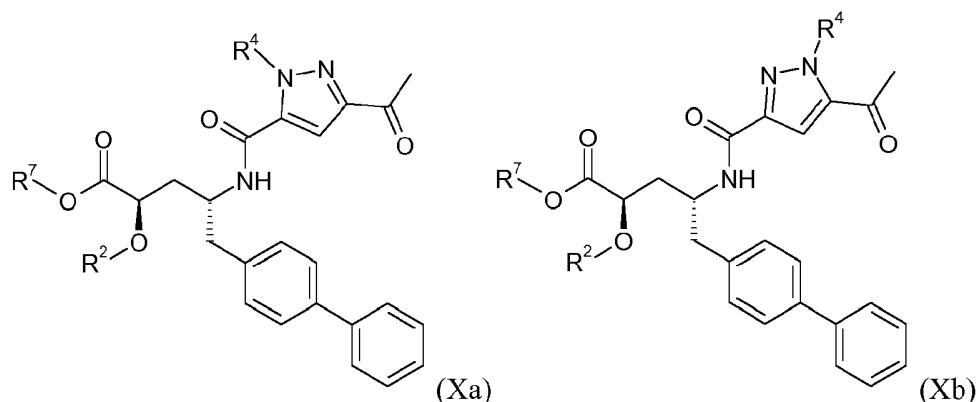
Numa forma de realização, este composto é referido como a forma ativa e é administrado como um profármaco que é

metabolizado *in vivo* para formar o composto de fórmula X'. A Publicação de Patente U.S. N.º 2012/0157383 também divulgou os profármacos de éster etílico, éster butílico, éster metoxietílico, éster medoxomílico, éster mofetílico e éster metanossulfoniletílico do composto de fórmula X'.

Outro aspecto da invenção refere-se a outros profármacos do composto de fórmula X'. Estes profármacos são representados pela fórmula XII, em que R^a é H, R^b é H e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula Xa ou Xb:

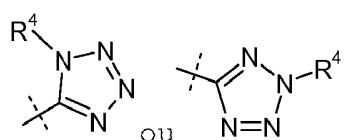


em que R² e R⁴ são H, e R⁷ é selecionado de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo,

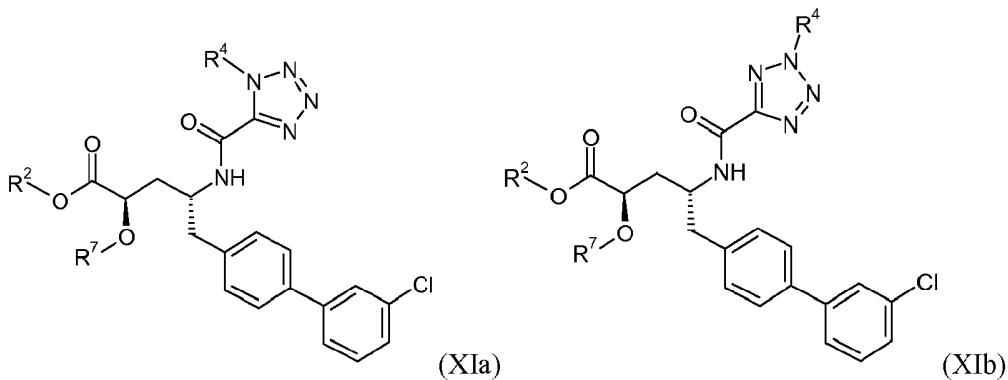
-alquilenoc₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e benzilo; ou R² é H, R⁴ é selecionado de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ e -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, e R⁷ é H; ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R⁴ é H, e R⁷ é H; ou R² é H, R⁴ é -CH₂OP(O)(OR^e)₂ ou -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, e R⁷ é -CH₂CH₃; ou R² é -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ é H e R⁷ é -CH₂CH₃; e em que cada R^c é independentemente H ou -alquiloC₁₋₃; cada R^d é independentemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo ou benzilo; e cada R^e é independentemente H, -alquiloC₁₋₆ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula Xa e Xb, R² é H, R⁴ é -CH₂-OP(O)(OH)₂ ou -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, e R⁷ é -CH₂CH₃. Noutra forma de realização dos compostos de Fórmula Xa e Xb, R² é -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ é H e R⁷ é -CH₂CH₃.

Outro aspeto da invenção refere-se a um composto de fórmula XII, em que R^a é H, R^b é Cl, e X é:



Numa forma de realização, estes compostos são representados pela fórmula XIa ou XIb:



em que R² e R⁴ são H, e R⁷ é selecionado de H, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHRC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclohexílo, -alquilenóC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e benzílo; ou R² é H, R⁴ é selecionado de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ e -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, e R⁷ é H; ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R⁴ é H e R⁷ é H; ou R² é H, R⁴ é -CH₂OP(O)(OR^e)₂ ou -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂ e R⁷ é -CH₂CH₃; ou R² é -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ é H e R⁷ é -CH₂CH₃; e em que cada R^c é independentemente H ou -alquiloC₁₋₃; cada R^d é independentemente H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, fenílo ou benzílo; e cada R^e é independentemente H, -alquiloC₁₋₆ ou fenílo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização particular dos compostos de Fórmula XIa e XIb, R^2 , R^4 e R^7 são H. Noutra forma de realização dos compostos de Fórmula XIa e XIb, R^2 e R^4 são H, e R^7 é $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$.

PROCEDIMENTOS GERAIS SINTÉTICOS

Os compostos da invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis utilizando os seguintes métodos gerais, os procedimentos estabelecido nos Exemplos, ou utilizando outros métodos, reagentes e materiais de partida que são conhecidos para os especialistas com conhecimentos médios na matéria. Embora os seguintes procedimentos possam ilustrar uma forma de realização particular da invenção, entende-se que outras formas de realização da invenção podem ser preparadas de forma semelhante, utilizando o mesmo ou métodos semelhantes ou utilizando outros métodos, reagentes e materiais de partida conhecidos para os especialistas com conhecimentos médios na matéria. Entender-se-á também que quando são indicadas condições de processo típicas ou preferidas (por exemplo, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.), podem ser também utilizadas outras condições de processo, salvo indicação em contrário. Nalguns casos, as reações foram realizadas à temperatura ambiente e não foi medida a temperatura real. Entende-se que temperatura ambiente pode ser considerada como significando uma temperatura dentro da gama comumente associada à temperatura ambiente num laboratório, e situar-se-á tipicamente na gama de cerca de 18 °C a cerca de 30 °C. Noutros casos, as reações foram realizadas à temperatura ambiente e a temperatura foi efetivamente medida e registada. Apesar das condições reacionais ótimas variarem tipicamente em função de vários parâmetros reacionais, tais como os reagentes, solventes e quantidades particulares utilizados, os especialistas com conhecimentos médios na matéria podem determinar facilmente

condições reacionais adequadas utilizando procedimentos de otimização de rotina.

Além disso, como será evidente para os especialistas na técnica, podem ser necessários ou desejados grupos de proteção convencionais para impedir que certos grupos funcionais sofram reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular, assim como as condições e os reagentes adequados para proteção e desproteção de tais grupos funcionais são bem conhecidos na técnica. Caso se pretenda, podem ser utilizados grupos de proteção diferentes daqueles ilustrados nos processos aqui descritos. Por exemplo, numerosos grupos de proteção, e a sua introdução e remoção, são descritos em T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Quarta Edição, Wiley, nova Iorque, 2006, e referências aí citadas.

Os grupos de proteção de carboxilo são adequados para prevenir reações indesejadas num grupo carboxilo e os exemplos incluem, mas não estão limitados a, metilo, etilo, *t*-butilo, benzilo (Bn), *p*-metoxibenzilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS) e difenilmetilo (benzidrilo, DPM). Os grupos de proteção de amino são adequados para prevenir reações indesejadas num grupo amino, e os exemplos incluem, mas não estão limitados a, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benziloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS) e *t*-butildimetilsililo (TBDMS).

Utiliza-se técnicas e reagentes de desproteção padrão para remover os grupos de proteção, e podem variar dependendo do

grupo que é utilizado. Por exemplo, o hidróxido de sódio ou lítio é comumente utilizado quando o grupo de proteção de carboxilo é metilo, um ácido tal como TFA ou HCl (e. g., HCl 4,0 M em 1,4-dioxano) é comumente utilizado quando o grupo de proteção de carboxilo é etilo ou *t*-butílico, e o H₂/Pd/C pode ser utilizado quando o grupo de proteção de carboxilo é benzílico. O grupo de proteção de amino BOC pode ser removido utilizando um reagente ácido, tal como TFA em DCM ou HCl em 1,4-dioxano, enquanto o grupo de proteção de amino Cbz pode ser removido utilizando condições de hidrogenação catalítica, tal como H₂ (1 atm) e Pd a 10%/C num solvente alcoólico ("H₂/Pd/C").

Os grupos de saída são grupos funcionais ou átomos que podem ser substituídos por outro grupo funcional ou átomo numa reação de substituição, tal como uma reação de substituição nucleófila. A título de exemplo, os grupos de saída representativos incluem grupos cloro, bromo e iodo; grupos ésteres sulfónicos, tais como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato e semelhantes; e grupos aciloxilo, tais como acetoxilo e trifluoroacetoxilo.

As bases adequadas para utilização nestes esquemas incluem, a título de ilustração e não de limitação, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, trietilamina (Et₃N), piridina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, *t*-butóxido de potássio e hidretos de metal.

Os diluentes ou solventes inertes adequados para utilização nestes esquemas incluem, a título de ilustração e não de

limitação, tetra-hidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), clorofórmio (CHCl₃), tetracloreto de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, água, éter dietílico e acetona.

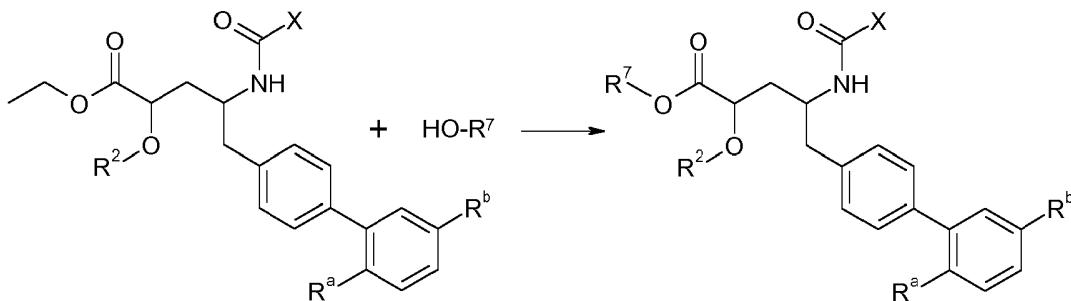
Os reagentes de acoplamento de ácido carboxílico/amina adequados incluem hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfónio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfónio (PyBOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urónio (HATU), 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazole (CDI) e 1-hidroxibenzotriazole (HOBr). As reações de acoplamento são realizadas num diluente inerte na presença de uma base tal como DIPEA, e são realizadas sob condições de formação de ligação amida convencionais.

Todas as reações são tipicamente realizadas a uma temperatura na gama de cerca de - 78 °C a 100 °C, por exemplo à temperatura ambiente. As reações podem ser monitorizadas através da utilização de cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC) e/ou LCMS até estarem concluídas. As reações podem estar concluídas em minutos, ou podem demorar horas, tipicamente desde 1-2 horas e até 48 horas. Depois de concluída, a mistura ou produto reacional resultante pode ser adicionalmente tratado para se obter o produto desejado. Por exemplo, a mistura ou produto reacional resultante pode ser submetido a um ou mais dos seguintes procedimentos: concentração ou partição (por exemplo, entre AcOEt e água ou entre 5% de THF em AcOEt e ácido fosfórico

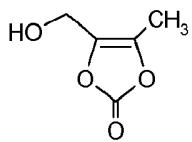
1 M); extração (por exemplo, com AcOEt, CHCl₃, DCM, clorofórmio); lavagem (por exemplo, com NaCl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ ou NaOH 1 M); secagem (por exemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄ ou *in vacuo*); filtração; cristalização (por exemplo, de AcOEt e hexanos); concentração (por exemplo, *in vacuo*); e/ou purificação (e. g., cromatografia sobre sílica gel, cromatografia flash, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa ou cristalização).

A título de ilustração, os compostos da invenção, assim como os seus sais, podem ser preparados como se mostra nos Esquemas I-IV.

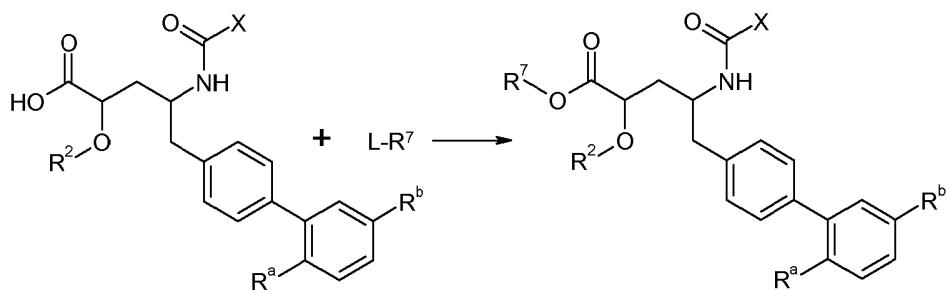
Esquema 1



O Esquema I é uma reação de transesterificação. Em geral, esta reação envolve a reação do éster, do álcool desejado (HO-R⁷) e um catalisador ácido adequado, por exemplo, ácido clorídrico, sob aquecimento. Os álcoois HO-R⁷ estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por técnicas que são conhecidas na técnica ou aqui descritas. Os compostos HO-R⁷ exemplificativos incluem HO-CH₂CF₃, HO-(CH₂)₂CF₃, HO-CH₂CF₂CH₃, HO-CH₂CF₂CF₃, HO-C(CH₃)(CF₃)₂, HO-CH(CH₂CH₃)CF₃, HO-CH(CH₃)CF₂CF₃, álcool benzílico, e



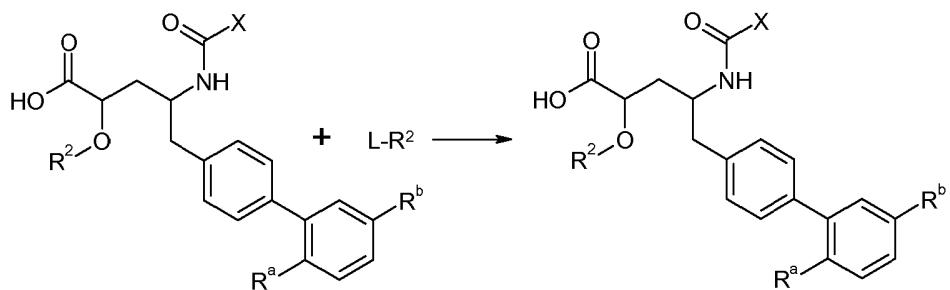
Esquema II



O Esquema II é uma reação de substituição nucleófila, onde L é um grupo de saída adequado. Em geral, esta reação é realizada na presença de uma base adequada, tal como trietilamina num diluente ou solvente inerte adequado, tal como acetona. Os compostos L-R⁷ estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por técnicas que são conhecidas na técnica ou aqui descritas. Os compostos L-R⁷ exemplificativos incluem Br-(CH₂)₂OH, Br-(CH₂)₃OH, Br-(CH₂)₂OCH₃, Br-CH₂OC(O)CH₃, Cl-CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, Cl-CH₂OC(O)OCH₂CH₃, Cl-CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, Cl-CH₂OC(O)O-ciclo-hexilo, éster clorometílico do ácido (*S*)-2-benziloxicarbonilamino-3-metil-butírico e éster clorometílico do ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

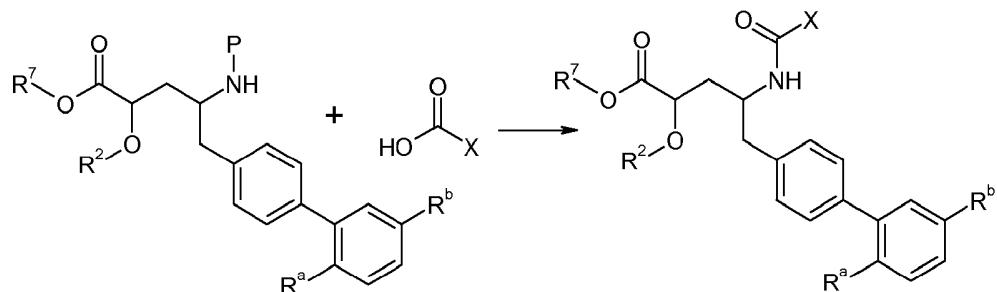
Alternativamente, no Esquema II, utilizou-se um álcool em vez de L-R⁷, por exemplo, HO-alquilenoc₂₋₄-N(CH₃)₂ numa reação de acoplamento utilizando HOBt e EDC.

Esquema III



O Esquema III é uma reação de substituição nucleófila, em que L é um grupo de saída adequado. Em geral, esta reação é realizada na presença de uma base adequada tal como *N,N*-diisopropiletilamina num diluente ou solvente inerte adequado tal como diclorometano. O composto L-R² está comercialmente disponível ou pode ser preparado por técnicas que são conhecidas na técnica ou aqui descritas. Os compostos L-R² exemplificativos incluem Cl-C(O)-CH₃, Cl-C(O)-CH(CH₃)₂ e Cl-C(O)-CH₂CH(CH₃)₂.

Esquema IV



O Esquema IV é uma reação de acoplamento, onde P é H ou um grupo de proteção de amino adequado. Quando P é um grupo de proteção de amino, o processo compreende ainda a desproteção do composto antes ou *in situ* com o passo de acoplamento. Os reagentes de acoplamento exemplificativos incluem HATU e HOBT com EDC. Em geral, estas reações são realizadas na presença de

uma base, tal como DIPEA ou 4-metilmorfolina, e um diluente ou solvente inerte, tal como DMF ou DMA. Os ácidos carboxílicos utilizados como materiais de partida estão, em geral, comercialmente disponíveis ou podem ser preparados utilizando procedimentos que são conhecidos na técnica.

Nos Exemplos descritos abaixo são apresentados pormenores adicionais relacionados com condições reacionais específicas e outros procedimentos para preparar compostos representativos da invenção ou seus intermediários.

UTILIDADE

Os compostos de fórmula I'-III' e VII'-X' têm atividade como inibidores de neprilisina, e espera-se que tenham utilidade terapêutica como inibidores de neprilisina. Espera-se que os profármacos destes compostos, uma vez metabolizados *in vivo*, tenham a mesma utilidade. Assim, quando se discute a atividade dos compostos da invenção, entende-se que estes profármacos têm a atividade esperada uma vez metabolizados.

Os ensaios exemplificativos incluem a título de ilustração e não de limitação, ensaios que medem a inibição da NEP. Os ensaios secundários úteis incluem ensaios para medir a inibição da ACE e a inibição da aminopeptidase P (APP) (e. g., como descrito em Sulpizio *et al.* (2005) JPET 315:1306-1313). Um ensaio de farmacodinâmica para avaliar as potências inibidoras *in vivo* para a ACE e a NEP em ratos anestesiados é descrito em Seymour *et al.* (1985) Hypertension 7(Suppl I):I-35-I-42 e Wigle *et al.* (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528), onde a

inibição de ACE é medida como a percentagem de inibição da resposta pressora de angiotensina I e a inibição de NEP é medida como o aumento do débito de guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) urinário.

Há também muitos ensaios *in vivo* que podem ser utilizados. O modelo de rato espontaneamente hipertenso consciente (SHR) é um modelo de hipertensão dependente de renina. Ver, por exemplo, Intengan *et al.* (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 e Badyal *et al.* (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362. O modelo de rato consciente tratado com sal de acetato de desoxicorticosterona (sal de DOCA) é um modelo de hipertensão dependente de volume que é útil para medir a atividade de NEP. Ver, por exemplo, Trapani *et al.* (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan *et al.* (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, e Badyal *et al.* (2003) *supra*). O modelo de sal de DOCA é particularmente útil para avaliar a capacidade de um composto de ensaio para reduzir a pressão arterial, assim como para medir a capacidade de um composto de ensaio para prevenir ou atrasar um aumento na pressão arterial. O modelo de rato hipertenso sensível ao sal de Dahl (DSS) é um modelo de hipertensão que é sensível ao sal (NaCl) da dieta e é descrito, por exemplo, em Rapp (1982) *Hypertension* 4:753-763. O modelo de hipertensão arterial pulmonar de ratos tratados com monocrotalina descrito, por exemplo, em Kato *et al.* (2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1):18-23, é um indicador fidedigno da eficácia clínica para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar. Os modelos animais de insuficiência cardíaca incluem o modelo de rato DSS para insuficiência cardíaca e o modelo de fistula aorto-cava (derivação AV), o último dos quais é descrito, por exemplo, em Norling *et al.* (1996) *J. Amer. Soc.*

Nephrol. 7:1038-1044. Pode utilizar-se outros modelos animais, tais como os testes em placa quente, chicotear da cauda e com formalina, para medir as propriedades analgésicas de um composto, assim como o modelo de ligação dos nervos raquidianos (SNL) de dor neuropática. Ver, por exemplo, Malmberg et al. (1999) Current Protocols in Neuroscience 8,9,1-8,9,15. Outras propriedades e utilidades dos compostos podem ser demonstradas utilizando vários ensaios *in vitro* e *in vivo* bem conhecidos para os especialistas na técnica.

Prevê-se que os compostos da invenção sejam úteis para o tratamento e/ou prevenção de estados clínicos que respondem à inibição da NEP. Assim, prevê-se que os doentes que sofrem de uma doença ou distúrbio que é tratado pela inibição da enzima NEP ou pelo aumento dos níveis dos seus substratos peptídicos possam ser tratados administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Por exemplo, ao inibir a NEP, prevê-se que o composto potencie os efeitos biológicos dos péptidos endógenos que são metabolizados pela NEP, tais como os péptidos natriuréticos, bombesina, bradicininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, substância P e péptido intestinal vasoativo. Assim, prevê-se que os compostos tenham outras ações fisiológicas, por exemplo, nos sistemas renal, nervoso central, reprodutivo e gastrointestinal.

Doenças cardiovasculares

Ao potenciar os efeitos de péptidos vasoativos como os péptidos natriuréticos e a bradicinina, espera-se que os

compostos da invenção encontram utilidade no tratamento e/ou prevenção de estados clínicos tais como as doenças cardiovasculares. Ver, por exemplo, Roques et al. (1993) Pharmacol. Rev. 45:87-146 e Dempsey et al. (2009) Amer. J. of Pathology 174(3):782-796. As doenças cardiovasculares de particular interesse incluem hipertensão e insuficiência cardíaca. A hipertensão inclui, a título de ilustração e não de limitação: hipertensão primária, a qual é também referida como hipertensão essencial ou hipertensão idiopática; hipertensão secundária; hipertensão combinada com doença renal; hipertensão grave combinada ou não com doença renal; hipertensão pulmonar, incluindo hipertensão arterial pulmonar; e hipertensão resistente. A insuficiência cardíaca inclui, a título de ilustração e não de limitação: insuficiência cardíaca congestiva; insuficiência cardíaca aguda; insuficiência cardíaca crónica, por exemplo, com fração de expulsão do ventrículo esquerdo reduzida (também referida como insuficiência cardíaca sistólica) ou com fração de expulsão do ventrículo esquerdo conservada (também referida como insuficiência cardíaca diastólica); e insuficiência cardíaca descompensada aguda e crónica, combinada ou não com doença renal. Assim, uma forma de realização da invenção encontra utilidade num método de tratamento de hipertensão, particularmente hipertensão primária ou hipertensão arterial pulmonar, compreendendo administrar a um doente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

Para tratamento de hipertensão primária, a quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente a quantidade que é suficiente para diminuir a pressão arterial do doente. Isto inclui a hipertensão ligeira a moderada e a hipertensão grave.

Quando utilizado para tratar hipertensão, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como os antagonistas de aldosterona, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina/neprilisina de ação dupla, ativadores e estimuladores da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), vacinas de angiotensina-II, agentes antidiabéticos, agentes antilipídicos, agentes antitrombóticos, antagonistas do recetor AT₁ e os antagonistas do recetor AT₁/inibidores de neprilisina de ação dupla, antagonistas do recetor β₁-adrenérgico, antagonistas do recetor β-adrenérgico/antagonistas do recetor α₁ de ação dupla, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, antagonistas do recetor de endotelina, inibidores da enzima de conversão de endotelina, inibidores de neprilisina, péptidos natriuréticos e seus análogos, antagonistas do recetor de depuração de péptidos natriuréticos, doadores de óxido nítrico, agentes anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da fosfodiesterase (especificamente inibidores da PDE-V), agonistas dos recetores de prostaglandinas, inibidores de renina, estimuladores e ativadores da guanilato-ciclase solúvel, e suas combinações. Um composto da invenção pode ser associado a um antagonista do recetor AT₁, um diurético, um bloqueador dos canais de cálcio, ou uma sua combinação, e utilizado para tratar hipertensão primária; ou um composto da invenção pode ser combinado a um antagonista do recetor AT₁, e utilizado para tratar hipertensão combinada com doença renal.

Para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, a quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente a quantidade que é suficiente para diminuir a resistência vascular pulmonar. Outros objetivos da terapia são melhorar a capacidade de

exercício do doente. Por exemplo, num contexto clínico, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser a quantidade que melhora a capacidade de um doente para caminhar confortavelmente durante um período de 6 minutos (cobrindo uma distância de aproximadamente 20-40 metros). Quando utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como antagonistas α -adrenérgicos, antagonistas do recetor β_1 -adrenérgico, agonistas dos recetores β_2 -adrenérgicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, antagonistas do recetor de endotelina, inibidores da PDE-V, análogos de prostaglandinas, inibidores seletivos da recuperação de serotonina, e suas combinações. Um composto da invenção pode ser combinado a um inibidor da PDE-V ou um inibidor seletivo da recuperação de serotonina e utilizado para tratar hipertensão arterial pulmonar.

A invenção encontra ainda utilidade num método de tratamento de insuficiência cardíaca, em particular insuficiência cardíaca congestiva (incluindo insuficiência cardíaca congestiva sistólica e diastólica), compreendendo administrar a um doente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Tipicamente, a quantidade terapeuticamente eficaz é a quantidade que é suficiente para diminuir a pressão arterial e/ou melhorar as funções renais. Num contexto clínico, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser a quantidade que é suficiente para melhorar a hemodinâmica cardíaca, como por exemplo, reduzir a pressão de oclusão, pressão na aurícula direita, pressão de enchimento e resistência vascular. Por exemplo, o composto pode ser administrado como uma

forma de dosagem intravenosa. Quando se utiliza para tratar insuficiência cardíaca, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como antagonistas dos receptores de adenosina, agentes de dissociação de produtos de glicação avançada, antagonistas de aldosterona, antagonistas do receptor AT₁, antagonistas do receptor β₁-adrenérgico, antagonistas do receptor β-adrenérgico/antagonistas do receptor α₁ de ação dupla, inibidores de quimase, digoxina, diuréticos, inibidores da enzima de conversão de endotelina (ECE), antagonistas do receptor de endotelina, péptidos natriuréticos e seus análogos, antagonistas do receptor de depuração de péptidos natriuréticos, doadores de óxido nítrico, análogos de prostaglandinas, inibidores da PDE-V, ativadores e estimuladores da guanilato-ciclase solúvel e antagonistas do receptor de vasopressina. Um composto da invenção pode ser associado a um antagonista de aldosterona, um antagonista do receptor β₁-adrenérgico, um antagonista do receptor AT₁ ou um diurético, e utilizado para tratar insuficiência cardíaca congestiva.

Diarreia

Como inibidores de NEP, espera-se que os compostos da invenção inibam a degradação de encefalinas endógenas e, deste modo, tais compostos podem encontrar também utilidade para o tratamento de diarreia, incluindo diarreia infecciosa e secretora/aquosa. Ver, por exemplo, Baumer et al. (1992) Gut 33:753-758; Farthing (2006) Digestive Diseases 24:47-58; e Marçais-Collado (1987) Eur. J. Pharmacol. 144(2):125-132. Quando se utiliza para tratar diarreia, os compostos da invenção podem

ser combinados com um ou mais tratamentos antidiarreicos adicionais.

Doenças Renais

Ao potenciar os efeitos de péptidos vasoativos como os péptidos natriuréticos e bradicinina, espera-se que os compostos da invenção aumentem a função renal (ver Chen et al. (1999) Circulation 100:2443-2448; Lipkin et al. (1997) Kidney Int. 52:792-801; e Dussaule et al. (1993) Clin. Sci. 84:31-39) e encontrem utilidade no tratamento e/ou prevenção de doenças renais. As doenças renais de particular interesse incluem nefropatia diabética, doença renal crónica, proteinúria e, em particular, lesão renal aguda ou insuficiência renal aguda (ver Sharkovska et al. (2011) Clin. Lab. 57:507-515 e Newaz et al. (2010) Renal Failure 32:384-390). Quando utilizada para tratar a doença renal, o composto pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas do receptor AT₁ e diuréticos.

Terapia Preventiva

Ao potenciar os efeitos dos péptidos natriuréticos, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis em terapia preventiva, devido aos efeitos anti-hipertróficos e antifibróticos dos péptidos natriuréticos (ver Potter et al. (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), por exemplo para prevenir a progressão de insuficiência cardíaca

após enfarte do miocárdio, prevenir a reestenose arterial após angioplastia, prevenir o espessamento das paredes dos vasos sanguíneos após cirurgias vasculares, prevenir a aterosclerose e prevenir a angiopatia diabética.

Glaucoma

Ao potenciar os efeitos dos péptidos natriuréticos, prevê-se que os compostos da invenção sejam úteis para tratar glaucoma. Ver, por exemplo, Diestelhorst et al. (1989) International Ophthalmology 12:99-101. Quando utilizada para tratar glaucoma, os compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais agentes antiglaucoma adicionais.

Alívio da Dor

Como inibidores de NEP, espera-se que os compostos da invenção inibam a degradação de encefalinas endógenas e, desse modo, esses compostos podem encontrar também utilidade como analgésicos. Ver, por exemplo, Roques et al. (1980) Nature 288:286-288 e Thanawala et al. (2008) Current Drug Targets 9:887-894. Quando se utiliza para tratar a dor, os compostos da invenção podem ser combinados com um ou mais fármacos antinocicéticos adicionais tais como os inibidores de aminopeptidase N ou dipeptidil-peptidase III, agentes anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da recaptação de monoaminas, relaxantes musculares, antagonistas do recetor de NMDA, agonistas dos recetores de opioides, agonistas do recetor de serotonina 5-HT_{1D} e antidepressivos tricíclicos.

Outras Utilidades

Devido às suas propriedades de inibição de NEP, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis como agentes antitússicos, bem como encontrem utilidade no tratamento de hipertensão portal associada a cirrose hepática (ver Sansoe et al. (2005) *J. Hepatol.* 43:791-798), cancro (ver Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53:360-365), depressão (ver Noble et al. (2007) *Exp. Opin. Ther.* Os alvos 11:145-159), distúrbios menstruais, trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia, endometriose, distúrbios reprodutivos (por exemplo, infertilidade masculina e feminina, síndrome do ovário poliquístico, insuficiências na implantação), e disfunção sexual masculina e feminina, incluindo disfunção erétil masculina e distúrbio da excitação sexual feminina. Mais especificamente, espera-se que os compostos da invenção sejam úteis no tratamento da disfunção sexual feminina (ver Pryde et al. (2006) *J. Med. Chem.* 49:4409-4424), a qual é frequentemente definida como uma dificuldade ou incapacidade para encontrar satisfação na expressão sexual em doentes femininos. Isto abrange uma variedade de vários distúrbios sexuais femininos incluindo, a título de ilustração e não de limitação, distúrbio de desejo sexual hipoativo, distúrbio da excitação sexual, distúrbio orgásмico e distúrbio sexual por dor. Quando utilizado para tratar tais distúrbios, especialmente a disfunção sexual feminina, os compostos da invenção podem ser combinados a um ou mais dos seguintes agentes secundários: inibidores da PDE-V, agonistas de dopamina, agonistas e/ou antagonistas dos receptores de estrogénio, androgénios e estrogénios. Devido às suas

propriedades de inibição de NEP, espera-se também que os compostos da invenção possuam propriedades anti-inflamatórias, e espera-se que tenham utilidade como tal, particularmente quando utilizados em combinação com estatinas.

Estudos recentes sugerem que a NEP desempenha um papel na regulação da função nervosa na diabetes com deficiência de insulina e na obesidade induzida pela dieta. Coppey et al. (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266. Por conseguinte, devido às suas propriedades de inibição da NEP, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis para proporcionar proteção contra a deficiência nervosa provocada pela diabetes ou pela obesidade induzida pela dieta.

A quantidade do composto da invenção administrada por dose ou a quantidade total administrada por dia pode estar predeterminada ou pode ser determinada numa base de um doente particular tendo em consideração numerosos fatores, incluindo a natureza e gravidade do estado do doente, o estado a ser tratado, a idade, peso, e saúde geral do doente, a tolerância do doente ao agente ativo, a via de administração, considerações farmacológicas tais como a atividade, eficácia, os perfis farmacocinéticos e toxicológicos do composto e de quaisquer agentes secundários que são administrados, e semelhantes. O tratamento de um doente que sofre de uma doença ou estado clínico (tal como hipertensão) pode começar com uma dose predeterminada ou uma dose determinada pelo médico assistente, e continuará durante um intervalo de tempo necessário para prevenir, melhorar, suprimir ou aliviar os sintomas da doença ou estado clínico. Os doentes submetidos a tal tratamento serão tipicamente monitorizados numa base de rotina para determinar a

eficácia da terapia. Por exemplo, no tratamento da hipertensão, pode realizar-se medições da pressão arterial para determinar a eficácia do tratamento. Os indicadores semelhantes para outras doenças e estados aqui descritos são bem conhecidos e estão prontamente acessíveis ao médico assistente. A monitorização contínua pelo médico assegurará que a quantidade ótima do composto da invenção será administrada em qualquer momento, assim como facilitará a determinação da duração do tratamento. Isto é particularmente valioso quando são também administrados agentes secundários, já que a sua seleção, dosagem e duração da terapia pode exigir também ajustes. Deste modo, o regime de tratamento e o plano posológico podem ser ajustados ao longo do curso da terapia para que se administre a quantidade mais baixa de agente ativo que exibe a eficácia desejada e, além disso, para que se prossiga a administração apenas enquanto seja necessária para tratar com sucesso a doença ou estado clínico.

Ferramentas de investigação

Uma vez que os compostos da invenção são metabolizados *in vivo* em compostos tendo atividade como inibidores de neprilisina, eles também são úteis como ferramentas de investigação para investigar ou estudar sistemas ou amostras biológicos que possuam uma enzima NEP, por exemplo, para estudar doenças em que a enzima NEP ou os seus substratos peptídicos desempenhem um papel. Por conseguinte, a invenção encontra utilidade num método de utilização de um composto da invenção como uma ferramenta de investigação, que compreende a realização de um ensaio biológico que utiliza um composto da invenção. Qualquer sistema ou amostra biológico adequado que possua uma

enzima NEP pode ser empregue em tais estudos que podem ser realizados *in vitro* ou *in vivo*. Os sistemas ou amostras biológicos representativos adequados para tais estudos incluem, mas não estão limitados a, células, extratos celulares, membranas plasmáticas, amostras de tecidos, órgãos isolados, mamíferos (tais como ratinhos, ratos, cobaias, coelhos, cães, porcos, humanos, etc.), e semelhantes, sendo os mamíferos de particular interesse. Por exemplo, a atividade da enzima NEP num mamífero pode ser inibida administrando uma quantidade inibidora da NEP de um composto da invenção. Estes compostos podem ser também utilizados como ferramentas de investigação realizando ensaios biológicos que utilizam tais compostos.

Quando se utiliza como uma ferramenta de investigação, um sistema ou amostra biológico compreendendo uma enzima NEP é tipicamente posto em contacto com uma quantidade inibidora da enzima NEP de um composto da invenção. Depois de o sistema ou amostra biológico ter sido exposto ao composto, os efeitos de inibição da enzima NEP são determinados utilizando procedimentos e equipamento convencionais, tal como por medição da ligação ao recetor num ensaio de ligação ou medição das alterações mediadas pelo ligando num ensaio funcional. A exposição inclui pôr as células ou tecido em contacto com o composto, administrar o composto cristalino a um mamífero, por exemplo, por *i.p.*, *p.o.*, *i.v.*, *s.c.*, ou administrar por inalação, e outras. Este passo de determinação pode envolver a medição de uma resposta (uma análise quantitativa) ou pode envolver a realização 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 biológico utilizando procedimentos e equipamento convencionais, tais como os ensaios de atividade

enzimática e a medição das alterações mediadas pelo substrato ou produto enzimático em ensaios funcionais. Os resultados do ensaio podem ser utilizados para determinar o nível de atividade, assim como a quantidade de composto necessária para conseguir o resultado desejado, isto é, uma quantidade inibidora da enzima NEP. Tipicamente, o passo de determinação envolverá a determinação dos efeitos de inibição da enzima NEP.

Adicionalmente, os compostos da invenção podem ser utilizados como ferramentas de investigação para avaliar outros compostos químicos e, desse modo, são também úteis em ensaios de triagem para descobrir, por exemplo, novos compostos com atividade de inibição da NEP. Assim, a invenção encontra utilidade num método de avaliação de um composto de ensaio num ensaio biológico, compreendendo: (a) realizar um ensaio biológico com um composto de ensaio para proporcionar um primeiro valor de ensaio; (b) realizar o ensaio biológico com um composto da invenção para proporcionar um segundo valor de ensaio; em que o passo (a) é realizado antes, após ou simultaneamente com o passo (b); e (c) comparar o primeiro valor de ensaio do passo (a) com o segundo valor de ensaio do passo (b). Os ensaios biológicos exemplificativos incluem um ensaio de inibição da enzima NEP. Deste modo, os compostos da invenção são utilizados como padrões num ensaio para permitir comparar os resultados obtidos com um composto de ensaio e com o composto da invenção para identificar aqueles compostos de ensaio tendo uma atividade aproximadamente igual ou superior, se houver algum. Por exemplo, os dados de pK_i para um composto de ensaio ou um grupo de compostos de ensaio são comparados com os dados de pK_i para um composto da invenção para identificar aqueles compostos de ensaio tendo as propriedades desejadas, por exemplo,

compostos de ensaio tendo um valor de pK_i aproximadamente igual ou superior ao composto da invenção, se houver algum. Pode incluir-se a geração de dados de comparação (utilizando os ensaios apropriados) e a análise dos dados de ensaios, para identificar compostos de ensaio de interesse.

A invenção encontra ainda utilidade num método de estudo de um sistema ou amostra biológico compreendendo uma enzima NEP, o método compreendendo: (a) pôr em contacto o sistema ou amostra biológico com um composto da invenção; e (b) determinar os efeitos provocados pelo composto no sistema ou amostra biológico.

COMPOSIÇÕES E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos da invenção são tipicamente administrados a um doente na forma de uma composição ou formulação farmacêutica. Tais composições farmacêuticas podem ser administradas ao doente por qualquer via de administração aceitável incluindo, mas não estando limitadas aos modos de administração oral, retal, vaginal, nasal, inalada, tópica (incluindo transdérmica), ocular e parentérica. Além disso, os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo por via oral, em múltiplas doses por dia (por exemplo, duas, três ou quatro vezes por dia), numa dose diária única ou uma dose semanal única. Entender-se-á que, nas composições farmacêuticas aqui discutidas, se pode utilizar qualquer forma dos compostos da invenção (isto é, base livre, ácido livre, sal farmaceuticamente aceitável, solvato, etc.) que seja adequada para o modo de administração particular.

Por conseguinte, numa forma de realização, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção. Caso se pretenda, as composições podem conter outros agentes terapêuticos e/ou de formulação. Quando se discute as composições, o "composto da invenção" pode ser também aqui referido como o "agente ativo," para o distinguir de outros componentes da formulação, tal como o veículo. Assim, entende-se que o termo "agente ativo" inclui compostos de fórmula I, assim como sais, solvatos e profármacos farmaceuticamente aceitáveis desse composto.

As composições farmacêuticas da invenção contêm tipicamente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. No entanto, os especialistas na técnica reconhecerão que uma composição farmacêutica pode conter mais do que uma quantidade terapeuticamente eficaz, tal como nas composições em massa, ou menos do que uma quantidade terapeuticamente eficaz, isto é, doses unitárias individuais concebidas para administração múltipla para se conseguir uma quantidade terapeuticamente eficaz. Tipicamente, a composição conterá desde cerca de 0,01-95% em peso de agente ativo, incluindo, desde cerca de 0,01-30% em peso, tal como desde cerca de 0,01-10% em peso, com a quantidade efetiva dependendo da própria formulação, da via de administração, da frequência de administração e outras. Numa forma de realização, por exemplo, uma composição adequada para uma forma de dosagem oral pode conter cerca de 5-70% em peso, ou desde cerca de 10-60% em peso de agente ativo.

Pode utilizar-se qualquer veículo ou excipiente convencional nas composições farmacêuticas da invenção. A

escolha de um veículo ou excipiente particular, ou combinações de veículos ou excipientes, dependerá do modo de administração a ser utilizado para tratar um doente particular ou tipo de estado clínico ou estado patológico. A este respeito, a preparação de uma composição adequada para um modo de administração particular, encontra-se no âmbito dos especialistas na técnica farmacêutica. Adicionalmente, os veículos ou excipientes utilizados em tais composições estão comercialmente disponíveis. Por meio de ilustração adicional, as técnicas de formulação convencionais são descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); e H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Os exemplos representativos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados aos seguintes: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose, tal como celulose microcristalina, e seus derivados, tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanta em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão-bastardo, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tal como propilenoglicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres, tais como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar; agentes tampão, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirogénica; soro fisiológico isotônico; solução de Ringer; álcool etílico;

soluções de tampão de fosfato; gases propulsores comprimidos, tais como clorofluorocarbonetos e hidrofluorocarbonetos; e outras substâncias compatíveis não tóxicas utilizadas em composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas são tipicamente preparadas misturando ou combinando exaustiva e intimamente o agente ativo com um veículo farmaceuticamente aceitável e um ou mais ingredientes opcionais. A mistura combinada de forma uniforme resultante pode ser depois transformada ou introduzida em comprimidos, cápsulas, pílulas, embalagens metálicas, cartuchos, dispensadores e semelhantes utilizando procedimentos e equipamento convencionais.

Numa forma de realização, as composições farmacêuticas são adequadas para administração oral. As composições adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, comprimidos, pílulas, pastilhas, hóstias, drageias, pós, granulados; soluções ou suspensões num líquido aquoso ou não aquoso; emulsões líquidas de óleo em água ou água em óleo; elixires ou xaropes; e semelhantes; contendo cada uma quantidade predeterminada do agente ativo.

Quando se destina a administração oral numa forma de dosagem sólida (cápsulas, comprimidos, pílulas e semelhantes), a composição compreenderá tipicamente o agente ativo e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico. As formas de dosagem sólidas podem compreender também: enchimentos ou agentes de volume, tais como amidos, celulose microcristalina, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; aglutinantes, tais como

carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e/ou goma-arábica; humectantes, tal como glicerol; desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e/ou carbonato de sódio; agentes retardadores de dissolução, tal como parafina; aceleradores de absorção, tais como compostos de amónio quaternário; humectantes, tais como álcool cetílico e/ou monoestearato de glicerol; absorventes, tais como caulino e/ou argila de bentonite; lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, laurilsulfato de sódio e/ou suas misturas; corantes; e agentes tampão.

Agentes de libertação, humectantes, agentes de revestimento, edulcorantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem estar também presentes nas composições farmacêuticas. Os agentes de revestimento exemplificativos para comprimidos, cápsulas, pílulas e semelhantes, incluem aqueles utilizados para revestimentos entéricos, tais como acetato ftalato de celulose, poli(acetato ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulose, carboximetiletilcelulose, acetato-succinato de hidroxipropilmetylcelulose, e semelhantes. Os exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio e semelhantes; antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbilo, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galhato de propilo, alfa-tocoferol e semelhantes; e

agentes quelantes de metais, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e semelhantes.

Podem ser também formuladas composições para proporcionar uma libertação lenta ou controlada do agente ativo utilizando, a título de exemplo, hidroxipropilmetylcelulose em proporções variáveis ou outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção podem conter agentes de opacificação e podem ser formuladas para que libertem o agente ativo apenas, ou de um modo preferido, numa certa parte do trato gastrointestinal, opcionalmente, de um modo retardado. Os exemplos de composições de inclusão que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O agente ativo pode estar também na forma microencapsulada, opcionalmente com um ou mais dos excipientes descritos acima.

As formas de dosagem líquidas adequadas para administração oral incluem, a título de ilustração, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. As formas de dosagem líquidas compreendem tipicamente o agente ativo e um diluente inerte, tal como, por exemplo, água ou outros solventes, solubilizantes e emulsionantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, óleos (por exemplo, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeite, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano, e suas misturas. As suspensões podem conter agentes de suspensão

tais como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e tragacanta, e misturas dos mesmos.

Quando se destinam a administração oral, as composições farmacêuticas da invenção podem ser embaladas numa forma de dosagem unitária expressão "forma de dosagem unitária" refere-se a uma porção fisicamente discreta adequada para administração a um doente, isto é, cada porção que contém uma quantidade predeterminada do agente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado sozinha ou em combinação com uma ou mais porções adicionais. Por exemplo, tais formas de dosagem unitárias podem ser cápsulas, comprimidos, pílulas e semelhantes.

Noutra forma de realização, as composições da invenção são adequadas para administração por inalação e estarão tipicamente na forma de um aerossol ou um pó. Tais composições são geralmente administradas utilizando dispositivos de administração bem conhecidos, tal como um nebulizador, inalador de pó seco, ou inalador doseador. Os dispositivos nebulizadores produzem uma corrente de ar a alta velocidade que provoca a pulverização da composição como uma névoa que é transportada para um aparelho respiratório de um doente. Uma formulação para nebulizador exemplificativa compreende o agente ativo dissolvido num veículo para formar uma solução, ou micronizado e combinado com um veículo para formar uma suspensão de partículas micronizadas de tamanho respirável. Os inaladores de pó seco administram o agente ativo como um pó solto que é disperso no fluxo de ar de um doente durante a inspiração. Uma formulação em

pó seco exemplificativa compreende o agente ativo misturado a seco com um excipiente, tais como lactose, amido, manitol, dextrose, poli(ácido láctico), polilactídeo-co-glicolídeo, e suas combinações. Os inaladores doseadores descarregam uma quantidade medida do agente ativo utilizando um gás propelso comprimido. Uma formulação doseada exemplificativa compreende uma solução ou suspensão do agente ativo num propelso liquefeito, tal como um clorofluorocarboneto ou hidrofluoroalcano. Os componentes opcionais de tais formulações incluem co-solventes, tal como etanol ou pentano, e tensioativos, tais como trioleato de sorbitano, ácido oleico, lecitina, glicerina e laurilsulfato de sódio. Tais composições são tipicamente preparadas adicionando hidrofluoroalcano gelado ou pressurizado num recipiente adequado que contém o agente ativo, etanol (se estiver presente) e o tensioativo (se estiver presente). Para preparar uma suspensão, o agente ativo é micronizado e, em seguida, combinado com o propelso. Alternativamente, uma formulação em suspensão pode ser preparada através de secagem por pulverização de um revestimento de tensioativo sobre partículas micronizadas do agente ativo. A formulação é em seguida introduzida numa embalagem metálica para aerossol, a qual constitui uma parte do inalador.

Os compostos da invenção podem ser também administrados por via parentérica (por exemplo, por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal). Para tal administração, o agente ativo é proporcionado numa solução, suspensão ou emulsão estéril. Os solventes exemplificativos para preparar tais formulações incluem água, soro fisiológico, álcoois de baixo peso molecular tais como propilenoglicol, polietilenoglicol, óleos, gelatina, ésteres de ácidos gordos,

tais como oleato de etilo, e semelhantes. As formulações parentéricas podem conter também um ou mais antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes e dispersantes. Os tensioativos, estabilizantes adicionais ou agentes de ajuste de pH (ácidos, bases ou tampões) e antioxidantes são particularmente úteis para proporcionar estabilidade à formulação, por exemplo, para minimizar ou evitar a hidrólise de ligações éster e amida, ou a dimerização de tióis que possam estar presentes no composto. Estas formulações podem ser tornadas estéreis através da utilização de um meio injetável estéril, um agente de esterilização, filtração, irradiação ou aquecimento. Numa forma de realização particular, a formulação parentérica compreende uma solução de ciclodextrina aquosa como o veículo farmaceuticamente aceitável. As ciclodextrinas adequadas incluem moléculas cíclicas que contêm seis ou mais porções de α -D-glucopiranose ligadas nas posições 1,4 por uma ligação como na amilase, β -ciclodextrina ou ciclo-heptaamilose. As ciclodextrinas exemplificativas incluem os derivados de ciclodextrinas, tais como os éteres de hidroxipropilo e sulfobutilo de ciclodextrinas, tais como a hidroxipropil- β -ciclodextrina e o éter de sulfobutilo da β -ciclodextrina. Os tampões exemplificativos para tais formulações incluem tampões à base de ácidos carboxílicos tais como as soluções tampão de citrato, lactato e maleato.

Os compostos da invenção podem ser também administrados por via transdérmica utilizando sistemas de administração e excipientes transdérmicos conhecidos. Por exemplo, o composto pode ser misturado com potenciadores de penetração, tais como propilenoglicol, monolaurato de polietilenoglicol, azacicloalcan-2-onas e semelhantes, e incorporado num adesivo ou

sistema de administração semelhante. Caso se pretenda, em tais composições transdérmicas pode utilizar-se excipientes adicionais incluindo agentes gelificantes, emulsionantes e tampões.

Agentes Secundários

Os compostos da invenção podem ser úteis como o tratamento exclusivo de uma doença ou podem ser combinados com um ou mais agentes terapêuticos adicionais a fim de se obter o efeito terapêutico desejado. Assim, numa forma de realização, as composições farmacêuticas da invenção contêm outros fármacos que são coadministrados com um composto da invenção. Por exemplo, a composição pode compreender ainda um ou mais fármacos (também referido(s) como "agente(s) secundário(s)"). Tais agentes terapêuticos são bem conhecidos na técnica e incluem antagonistas dos receptores de adenosina, antagonistas do recetor α -adrenérgico, antagonistas do recetor β_1 -adrenérgico, agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, antagonistas do recetor β -adrenérgico/antagonistas do recetor α_1 de ação dupla, agentes de dissociação de produtos de glicação avançada, antagonistas de aldosterona, inibidores de aldosterona-sintase, inibidores de aminopeptidase N, androgénios, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina/neprilisina de ação dupla, ativadores e estimuladores da enzima de conversão da angiotensina 2, vacinas de angiotensina-II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipídicos, agentes antinocicetivos, agentes antitrombóticos, antagonistas do recetor AT₁ e antagonistas do recetor

AT₁/inibidores de neprilisina de ação dupla e bloqueadores multifuncionais do recetor de angiotensina, antagonistas do recetor de bradicinina, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de quimase, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inibidores da enzima de conversão de endotelina, antagonistas do recetor de endotelina, inibidores da HMG-CoA-redutase, estrogénios, agonistas e/ou antagonistas dos recetores de estrogénios, inibidores da recaptação de monoaminas, relaxantes musculares, péptidos natriuréticos e seus análogos, antagonistas do recetor de depuração de péptidos natriuréticos, inibidores de neprilisina, doadores de óxido nítrico, agentes anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas do recetor de N-metil-d-aspartato, agonistas dos recetores de opioides, inibidores da fosfodiesterase, análogos de prostaglandinas, agonistas dos recetores de prostaglandinas, inibidores de renina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, bloqueador do canal de sódio, estimuladores e ativadores da guanilato-ciclase solúvel, antidepressivos tricíclicos, antagonistas do recetor de vasopressina, e suas combinações. São aqui detalhados exemplos específicos destes agentes.

Por conseguinte, ainda noutro aspeto da invenção, uma composição farmacêutica compreende um composto da invenção, um segundo agente ativo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Um terceiro, quarto etc. agente ativo pode ser também incluído na composição. Na terapia de combinação, a quantidade de composto da invenção que é administrada, assim como a quantidade de agentes secundários, pode ser inferior à quantidade tipicamente administrada em monoterapia.

Os compostos da invenção podem ser fisicamente misturados com o segundo agente ativo para formar uma composição contendo ambos os agentes; ou cada agente pode estar presente em composições separadas e distintas que são administradas ao doente simultaneamente ou em momentos separados. Por exemplo, um composto da invenção pode ser combinado com um segundo agente ativo utilizando procedimentos e equipamentos convencionais para formar uma combinação de agentes ativos que compreendem 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 compreendendo um composto da invenção, um segundo agente ativo e um veículo farmaceuticamente aceitável. Nesta forma de realização, os componentes da composição são tipicamente misturados ou combinados para gerar uma mistura física. A mistura física é em seguida administrada numa quantidade terapeuticamente eficaz utilizando qualquer uma das vias aqui descritas.

Alternativamente, os agentes ativos podem permanecer separados e distintos antes da administração ao doente. Nesta forma de realização, os agentes não são fisicamente misturados em conjunto antes da administração, mas são administrados simultaneamente ou em momentos separados como composições separadas. Tais composições podem ser embaladas separadamente ou podem ser embaladas em conjunto num kit. Quando se administram em momentos separados, o agente secundário será tipicamente administrado menos de 24 horas após administração do composto da invenção, numa gama que varia desde simultânea com a administração do composto da invenção até cerca de 24 horas após administração. Isto é também referido como administração

sequencial. Assim, um composto da invenção pode ser administrado por via oral simultânea ou sequencialmente com outro agente ativo utilizando dois comprimidos, com um comprimido para cada agente ativo, em que sequencial pode significar que é administrado imediatamente após administração do composto da invenção ou em algum tempo predeterminado posterior (por exemplo, uma hora depois ou três horas depois). Considera-se também que o agente secundário pode ser administrado mais de 24 horas após administração do composto da invenção. Alternativamente, a combinação pode ser administrada por vias de administração diferentes, isto é, uma por via oral e a outra por inalação.

Numa forma de realização, o kit comprehende uma primeira forma de dosagem compreendendo um composto da invenção e, pelo menos, uma forma de dosagem adicional compreendendo um ou mais dos agentes secundários aqui definidos, em quantidades suficientes para realizar os métodos da invenção. A primeira forma de dosagem e a segunda (ou terceira, etc.) forma de dosagem em conjunto comprehendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de agentes ativos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou estado clínico num doente.

O(s) agente(s) secundário(s), quando incluído(s), está/estão presente(s) numa quantidade terapeuticamente eficaz, pelo que é/são tipicamente administrado(s) numa quantidade que produz um efeito terapeuticamente benéfico quando coadministrado(s) com um composto da invenção. O agente secundário pode estar na forma de um sal, solvato, estereoisómero oticamente puro farmaceuticamente aceitável, e outros. O agente secundário pode estar também na forma de um

profármaco, por exemplo, um composto tendo um grupo ácido carboxílico que foi esterificado. Assim, os agentes secundários aqui listados incluem todas essas formas, e estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados utilizando procedimentos e reagentes convencionais.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor de adenosina, exemplos representativos dos quais incluem, mas não estão limitados a, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina e tonapofilina.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor α -adrenérgico, exemplos representativos dos quais incluem, mas não estão limitados a, doxazosina, prazosina, tansulosina e terazosina.

Os compostos da invenção podem ser também administrados em combinação com um antagonista do recetor β_1 -adrenérgico ("bloqueadores de β_1 "). Os representativo bloqueadores de β_1 incluem, mas não estão limitados a, 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 tais como succinato de metoprolol e tartarato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol,

propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol e suas combinações. Numa forma de realização particular, o antagonista β_1 é selecionado de atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol e suas combinações. Tipicamente, o bloqueador de β_1 será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 2-900 mg por dose.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista dos receptores β_2 -adrenérgicos, cujos exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoeterina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol, e semelhantes. Tipicamente, o agonista dos receptores β_2 -adrenérgicos será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 0,05-500 μg por dose.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente de dissociação do produto final de glicação avançada (AGE), cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, alagebrium (ou ALT-711) e TRC4149.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista de aldosterona, cujos exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, eplerenona, espironolactona e suas combinações. Tipicamente, o antagonista de aldosterona será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 5-300 mg por dia.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de aminopeptidase N ou dipeptidil-peptidase III, cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, bestatina e PC 18 (2-amino-4-metilsulfonil-butanotiol, metioninatiol).

Os compostos da invenção podem ser também administrados em combinação com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ACE). Os inibidores de ACE representativos incluem, mas não estão limitados a, acupril, alacepril, benazepril, benazeprilato, captoril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasina, spirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, e suas combinações.

Numa forma de realização particular, o inibidor de ACE é selecionado de: benazepril, captoril, enalapril, lisinopril, ramipril, e suas combinações. Tipicamente, o inibidor de ACE será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 1-150 mg por dia. Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina/neprilisina (ACE/NEP) de ação dupla, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a: AVE-0848 ácido ((4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octa-hidropirido[2,1-a][2]-benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) e seu composto parental; BMS-182657 ácido (2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-

sulfanilpentanamido]ciclopentil-carbonil]-L-triptofano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoper-hidrotiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octa-hidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4a,7a(R*)],12b[3]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octa-hidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilato; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanossulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); e pode ser também incluídas as suas combinações. Numa forma de realização particular, o inibidor de ACE/NEP é selecionado de: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um ativador ou estimulador da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2).

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com uma vacina contra a angiotensina-II, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a ATR12181 e CYT006-AngQb.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um anticoagulante, cujos exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a:

cumarinas, tais como varfarina; heparina; e inibidores diretos de trombina, tais como argatrobano, bivalirudina, dabigatrano, e lepirudina.

Ainda noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antidiabético. Os agentes antidiabéticos representativos incluem fármacos injetáveis, assim como fármacos eficazes por via oral, e suas combinações. Os exemplos de fármacos injetáveis incluem, mas não estão limitados a insulina e derivados de insulina. Os exemplos de fármacos eficazes por via oral incluem, mas não estão limitados a: biguanidas, tais como metformina; antagonistas de glucagina; inibidores de α -glicosidase, tais como acarbose e miglitol; inibidores de dipeptidil-peptidase IV (inibidores de DPP-IV), tais como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina; meglitinidas, tal como repaglinida; oxadiazolidinodionas; sulfonilureias tais como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida e tolazamida; tiazolidinadionas, tais como pioglitazona e rosiglitazona; e suas combinações.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com tratamentos antidiarreicos. As opções de tratamento representativas incluem, mas não estão limitadas a soluções para reidratação orais (ORS), loperamida, difenoxilato e subsalicilato de bismuto.

Ainda noutra forma de realização, um composto da invenção é administrado em combinação com um agente antiglaucoma. Os agentes antiglaucoma representativos incluem, mas não estão limitados a: agonistas α -adrenérgicos, tal como brimonidina;

antagonistas do recetor β_1 -adrenérgico; bloqueadores tópicos de β_1 tais como betaxolol, levobunolol e timolol; inibidores da anidrase carbónica, tais como acetazolamida, brinzolamida ou dorzolamida; agonistas colinérgicos, tais como cevimelina e DMXB-anabaseína; compostos de epinefrina; mióticos, tal como pilocarpina; e análogos de prostaglandinas.

Ainda noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antilipídico. Os agentes antilipídicos representativos incluem, mas não estão limitados a: inibidores da proteína de transferência do éster de colesterol (CETP), tais como anacetrapib, dalcetrapib e torcetrapib; Estatinas, tais como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina; e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente antitrombótico. Os agentes antitrombóticos representativos incluem, mas não estão limitados a: aspirina; agentes antiplaquetários, tais como clopidogrel, prasugrel e ticlopidina; heparina, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor AT₁, também conhecido como bloqueador do recetor tipo 1 de angiotensina II (ARB). Os ARB representativos incluem, mas não estão limitados a, abitesartan, azilsartan (e. g., azilsartan medoxomil), benzil-losartan, candesartan, candesartan cilexetil, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, EXP3174, fonsartan, forasartan, glicil-losartan, irbesartan, isoteolina,

losartan, medoxomil, milfasartan, olmesartan (e. g., olmesartan medoxomil), opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasina, sarmesina, TAK-591, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan, e suas combinações. Numa forma de realização particular, o ARB é selecionado de azilsartan medoxomil, candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, e suas combinações. Os sais e/ou profármacos exemplificativos incluem candesartan cilexetil, mesilato de eprosartan, sal de potássio de losartan e olmesartan medoxomil. Tipicamente, o ARB será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 4-600 mg por dose, com doses diárias exemplificativas que variam desde 20-320 mg por dia.

Os compostos da invenção podem ser também administrados em combinação com um agente de ação dupla, tal como um antagonista do recetor AT₁/inibidor de neprilisina (ARB/NEP), cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a, compostos descritos nas Publicações U.S. N.º 2008/0269305 e 2009/0023228, ambas de Allegretti et al. apresentadas em 23 de abril de 2008, tal como o composto, ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((S)-2-mercaptop-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Os compostos da invenção podem ser também administrados em combinação com bloqueadores multifuncionais do recetor de angiotensina como descrito em Kurtz & Klein (2009) Hypertension Research 32:826-834.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor de bradicinina, por exemplo, icatibant (HOE-140). Prevê-se que esta terapia de combinação possa apresentar a vantagem de prevenir o angioedema ou outras consequências indesejadas de níveis de bradicinina elevados.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um bloqueador de canais de cálcio. Os bloqueadores de canais de cálcio representativos incluem, mas não estão limitados a, amlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibepradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perexilina, prenilamina, riosidina, semotiadil, terodilina, tiapamil, verapamil, e suas combinações. Numa forma de realização particular, o bloqueador dos canais de cálcio é selecionado de amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil, e suas combinações. Tipicamente, o bloqueador dos canais de cálcio será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 2-500 mg por dose.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de quimase, tal como TPC-806 e 2-(5-formilamino-6-oxo-2-fenil-1,6-di-hidropirimidina-

1-il)-N-[{3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi)}-2-heptil]acetamida (NK3201).

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um diurético. Os diuréticos representativos incluem, mas não estão limitados a: inibidores da anidrase carbónica, tais como acetazolamida e diclorfenamida; diuréticos de ansa, os quais incluem derivados de sulfonamida, tais como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, dissulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida e xipamida, assim como diuréticos de tipo não sulfonamida tais como ácido etacrínico e outros compostos de ácido fenoxiacético tais como ácido tienílico, indacrinona e quincarbato; diuréticos osmóticos tal como manitol; diuréticos poupadores de potássio, os quais incluem antagonistas de aldosterona, tais como espironolactona, e inibidores do canal de Na^+ , tais como amilorida e triantereno; tiazida e diuréticos análogos a tiazida, tais como altiazida, bendroflumetiazida, benzil-hidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizada, politiazida, quinetazona, teclotiazida e triclorometiazida; e suas combinações. Numa forma de realização particular, o diurético é selecionado de amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triantereno, e suas combinações. O diurético será administrado numa quantidade

suficiente para proporcionar desde cerca de 5-50 mg por dia, mais tipicamente 6-25 mg por dia, sendo as doses comuns de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg por dia.

Os compostos da invenção podem ser também administrados em combinação com um inibidor da enzima de conversão de endotelina (ECE), cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a, fosforamidão, CGS 26303, e suas combinações.

Numa forma de realização particular, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor de endotelina. Os antagonistas do recetor de endotelina representativos incluem, mas não estão limitados a: antagonistas seletivos do recetor de endotelina que afetam os receptores de endotelina A, tais como avosentano, ambrisentano, atrasentano, BQ-123, clazosentano, darusentano, sitaxentano e zibotentano; e antagonistas duplos do recetor de endotelina que afetam os receptores A e B de endotelina, tais como bosentano, macitentano, tezosentano).

Ainda noutra forma de realização, um composto da invenção é administrado em combinação com um ou mais inibidores da HMG-CoA-redutase, os quais são também conhecidos como estatinas. As estatinas representativas incluem, mas não estão limitadas a atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor da recaptação de monoamina, cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, inibidores da recaptação de norepinefrina tais

como atomoxetina, bupropriona e o metabolito de bupropriona, hidroxibupropriona, maprotilina, reboxetina e viloxazina; inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI), tais como citalopram e o metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (e. g., oxalato de escitalopram), fluoxetina e o metabolito desmetilado de fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina (e. g., maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina e o metabolito de sertralina, desmetsilsertralina; inibidores duplos da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRI) tais como bicifadina, duloxetina, milnaciprano, nefazodona e venlafaxina; e suas combinações.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um relaxante muscular, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um péptido natriurético ou análogo, cujos exemplos incluem mas não estão limitados a: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida e os compostos descritos em Ogawa et al (2004) J. Biol. Chem. 279:28625-31. Estes compostos são também referidos como agonistas do receptor-A de péptidos natriuréticos (NPR-A). Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do receptor de depuração de péptidos natriuréticos (NPR-C) tais como SC-46542, cANF (4-23), e AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1949-52). Por

exemplo, o AP-811 apresentou sinergia quando combinado com o inibidor de NEP, tiorfan (Wegner (1995) Clin. Exper. Hypert. 17:861-876).

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de neprilisina (NEP). Os inibidores de NEP representativos incluem, mas não estão limitados a: AHU-377; candoxatril; candoxatrilato; dexecadotril (éster benzílico de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]-propiónico); CGS-25155 (éster benzílico de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados de ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos no documento WO 2006/027680 de Hepworth *et al.* (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-benzil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidão; retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)benzenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) e seu profármaco 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]heptanoico); tiorfan e seu profármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[1-[2-carboxi-3-(2-

metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil}-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico e éster etílico do ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopantan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito no documento WO 2007/106708 de Khder et al. (Novartis AG); e suas combinações. Numa forma de realização particular, o inibidor de NEP é selecionado de AHU-377, candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidão, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfan, e suas combinações. Numa forma de realização particular, o inibidor de NEP é um composto tal como daglutril ou CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), os quais têm ambos atividade como inibidores da enzima de conversão de endotelina (ECE) e de NEP. Podem ser também utilizados outros compostos de ação dupla ECE/NEP. O inibidor de NEP será administrado numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 20-800 mg por dia, com doses diárias típicas que variam desde 50-700 mg por dia, mais comumente 100-600 ou 100-300 mg por dia.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um doador de óxido nítrico, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a nicorandil; nitratos orgânicos, tal como tetranitrato de pentaeritritol; e sidnoniminas, tais como linsidomina e molsidomina.

Ainda noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agente anti-inflamatório não esteroide (NSAID). Os NSAID representativos incluem, mas não estão limitados a: acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilose, aloxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamole, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenâmico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cеторолак, lofemizole, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfassalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenâmico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, e suas combinações. Numa forma de realização particular, o NSAID é selecionado de etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cеторолак, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor de N-metil-d-aspartato (NMDA), cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, incluindo amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, cetamina, cetobemidona, memantina, metadona e outros.

Ainda noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista dos receptores de opioides (também referido como analgésicos opioides). Os agonistas dos receptores de opioides representativos incluem, mas não estão limitados a: buprenorfina, butorfanol, codeína, di-hidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfano, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, e suas combinações. Em certas formas de realização, o agonista dos receptores de opioides é selecionado de codeína, di-hidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, e suas combinações.

Numa forma de realização particular, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor de fosfodiesterases (PDE), particularmente um inibidor da PDE-V. Os inibidores da PDE-V representativos incluem, mas não estão limitados a avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio®), tadalafil (Adcirca®), vardenafil (Levitra®) e udenafil.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um análogo de prostaglandinas (também referido como prostanoides ou análogos de prostaciclina). Os análogos de prostaglandinas representativos incluem, mas não estão limitados a, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost e treprostinal, sendo o bimatoprost, latanoprost e tafluprost de particular interesse.

Ainda noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista dos receptores de prostaglandina, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a bimatoprost, latanoprost, travoprost e outros.

Os compostos da invenção podem ser também administrados em combinação com um inibidor de renina, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a aliscireno, enalcireno, remicireno e suas combinações.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI). Os SSRI representativos incluem, mas não estão limitados a: citalopram e o metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (e. g., oxalato de escitalopram), fluoxetina e o metabolito desmetilado de fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina (e. g., maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina e o metabolito de sertralina, demetilsertralina, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista do receptor de serotonina 5-HT_{1D}, cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, triptanos, tais como almotriptano, avitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano e zolmitriptano.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um bloqueador do canal de sódio, cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de

limitação, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um estimulador ou ativador da guanilato-ciclase solúvel, cujos exemplos incluem, mas não estão limitados a ataciguat, riociguat, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antidepressivo tricíclico (TCA), cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, e suas combinações.

Numa forma de realização, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista do recetor de vasopressina, cujos exemplos incluem, a título de ilustração e não de limitação, conivaptano e tolvaptano.

Os agentes terapêuticos secundários combinados podem ser também úteis noutra terapia de combinação com os compostos da invenção. Por exemplo, compostos da invenção podem ser combinados a um diurético e um ARB, ou um bloqueador dos canais de cálcio e um ARB, ou um diurético e um inibidor de ACE, ou um bloqueador dos canais de cálcio e uma estatina. Os exemplos específicos incluem, uma combinação do inibidor de ACE enalapril (na forma de sal de maleato) e o diurético hidroclorotiazida, o

qual é vendido sob a marca Vaseretic®, ou uma combinação do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina (na forma de sal de besilato) e o ARB olmesartan (na forma de profármaco medoxomil), ou uma combinação de um bloqueador dos canais de cálcio e uma estatina, as quais podem ser todas também utilizadas com os compostos da invenção. Outros agentes terapêuticos, tais como os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos e antagonistas do receptor de vasopressina podem ser também úteis em terapia de combinação. Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos exemplificativos incluem clonidina, dexmedetomidina e guanfacina.

As seguintes formulações ilustram composições farmacêuticas representativas da invenção.

Cápsulas de Gelatina Dura Exemplificativas para Administração Oral

Um composto da invenção (50 g), 440 g de lactose seca por pulverização e 10 g de estearato de magnésio são misturados exaustivamente. A composição resultante é em seguida introduzida em cápsulas de gelatina dura (500 mg de composição por cápsula). Alternativamente, um composto da invenção (20 mg) é misturado exaustivamente com amido (89 mg), celulose microcristalina (89 mg) e estearato de magnésio (2 mg). A mistura é em seguida feita passar através de um peneiro de malha U.S. N.º 45 e introduzida numa cápsula de gelatina dura (200 mg de composição por cápsula).

Alternativamente, um composto da invenção (30 g), um agente secundário (20 g), 440 g de lactose seca por pulverização e 10 g

de estearato de magnésio são misturados exaustivamente, e processados como descrito acima.

Formulação de Cápsulas de Gelatina Exemplificativas para Administração Oral

Um composto da invenção (100 mg) é misturado exaustivamente com monooleato de polioxietileno sorbitano (50 mg) e amido em pó (250 mg). A mistura é, em seguida, introduzida numa cápsula de gelatina (400 mg de composição por cápsula). Alternativamente, um composto da invenção (70 mg) e um agente secundário (30 mg) são misturados exaustivamente com monooleato de polioxietileno sorbitano (50 mg) e amido em pó (250 mg), e a mistura resultante introduzida numa cápsula de gelatina (400 mg de composição por cápsula).

Alternativamente, um composto da invenção (40 mg) é misturado exaustivamente com celulose microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) e estearato de magnésio (0,8 mg). A mistura é em seguida introduzida numa cápsula de gelatina (Tamanho N° 1, Branco, Opaca) (300 mg de composição por cápsula).

Formulação em Comprimidos Exemplificativa para Administração Oral

Um composto da invenção (10 mg), amido (45 mg) e celulose microcristalina (35 mg) são feitos passar através de um peneiro de malha N.º 20 U.S. e misturados exaustivamente. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60 °C e feitos passar através de

um peneiro de malha U.S. N.^o 16. Uma solução de polivinilpirrolidona (4 mg como uma solução a 10 % em água estéril) é misturada com carboximetilamido de sódio (4,5 mg), estearato de magnésio (0,5 mg) e talco (1 mg), e esta mistura é, em seguida, feita passar através de um peneiro de malha U.S. N.^o 16. O carboximetilamido de sódio, estearato de magnésio e talco são em seguida adicionados aos grânulos. Depois de misturar, a mistura é prensada numa máquina de comprimidos para proporcionar um comprimido com 100 mg de peso.

Alternativamente, um composto da invenção (250 mg) é misturado exaustivamente com celulose microcristalina (400 mg), dióxido de silício pirogenado (10 mg) e ácido esteárico (5 mg). A mistura é, em seguida, prensada para formar comprimidos (665 mg de composição por comprimido).

Alternativamente, um composto da invenção (400 mg) é misturado exaustivamente com amido de milho (50 mg), croscarmelose sódica (25 mg), lactose (120 mg) e estearato de magnésio (5 mg). A mistura é, em seguida, prensada para formar um comprimido com uma única ranhura (600 mg de composição por comprimido).

Alternativamente, um composto da invenção (100 mg) é misturado exaustivamente com amido de milho (100 mg) com uma solução aquosa de gelatina (20 mg). A mistura é seca e triturada até um pó fino. Em seguida, celulose microcristalina (50 mg) e estearato de magnésio (5 mg) são misturados com a formulação de gelatina, granulados e a mistura resultante prensado para formar comprimidos (100 mg do composto da invenção por comprimido).

Formulação em Suspensão Exemplificativa para Administração Oral

Os seguintes ingredientes são misturados para formar uma suspensão contendo 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
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato de alumínio e magnésio)	1,0 g
Aromatizante	0,035 mL
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.b. para 100 mL

Formulação Líquida Exemplificativa para Administração Oral

Uma formulação líquida adequada é uma com um tampão à base de ácido carboxílico, tais como as soluções tampão de 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 amónio 100 mM e o pH ajustado a pH 5, ou é misturado com uma solução de ácido cítrico 100 mM e o pH ajustado a pH 2. Tais soluções podem incluir também um excipiente de

solubilização, tal como uma ciclodextrina, por exemplo, a solução pode incluir 10% em peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Outras formulações adequadas incluem uma solução de NaHCO₃ a 5%, com ou sem ciclodextrina.

Formulação Injetável Exemplificativa para administração por Injeção

Um composto da invenção (0,2 g) é misturado com solução tampão de acetato de sódio 0,4 M (2,0 mL). O pH da solução resultante é ajustado a pH 4 utilizando ácido clorídrico aquoso 0,5 N ou hidróxido de sódio aquoso 0,5 N, consoante necessário, e, em seguida, é adicionada água para preparação injetável suficiente para proporcionar um volume total de 20 mL. A mistura é, em seguida, filtrada através de um filtro estéril (0,22 micrões) para proporcionar uma solução estéril adequada para administração por injeção.

Composições Exemplificativas para Administração por Inalação

Um composto da invenção (0,2 mg) é micronizado e, em seguida, misturado com lactose (25 mg). Esta mistura combinada é, em seguida, introduzida num cartucho de inalação em gelatina. O conteúdo do cartucho é administrado utilizando, por exemplo, um inalador de pó seco.

Alternativamente, um composto micronizado da invenção (10 g) é disperso numa solução preparada dissolvendo lecitina (0,2 g) em água desmineralizada (200 mL). A suspensão resultante é seca por pulverização e, em seguida, micronizada para formar uma composição micronizada compreendendo partículas tendo diâmetro médio inferior a cerca de 1,5 µm. A composição micronizada é, em seguida, introduzida em cartuchos de inalador doseador contendo 1,1,1,2-tetrafluoroetano pressurizado numa quantidade suficiente para proporcionar cerca de 10 µg a cerca de 500 µg do composto da invenção por dose quando administrado pelo inalador.

Alternativamente, um composto da invenção (25 mg) é dissolvido em soro fisiológico isotônico (125 mL) tamponado com citrato (pH 5). A mistura é agitada e sonicada até o composto estar dissolvido. O pH da solução é verificado e ajustado, se for necessário, até pH 5, por adição lenta de NaOH aquoso 1 N. A solução é administrada utilizando um dispositivo nebulizador que proporciona cerca de 10 µg a cerca de 500 µg do composto da invenção por dose.

EXEMPLOS

As seguintes Preparações e Exemplos são proporcionados para ilustrar formas de realização específicas da invenção. No entanto, estas formas de realização específicas não pretendem limitar, de modo algum, o âmbito da invenção, a menos que especificamente indicado.

As seguintes abreviaturas têm os significados que se seguem, salvo indicação em contrário, e quaisquer outras abreviaturas aqui utilizadas e não definidas têm o seu significado padrão, geralmente aceite:

AcOH	ácido acético
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonilo ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)
(BOC) ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
DCC	diciclo-hexilcarbodiimida
DCM	diclorometano ou cloreto de metíleno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida
Et ₃ N	trietylamina
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ SiH	triethylsilano
AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-0-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio
HCTU	hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1 <i>H</i> -benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamínio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanossulfónico
HOEt	1-hidroxibenzotriazole
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NaHMDS	hexametildissilazida de sódio
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	cloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio

Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)
PE	éter de petróleo
PMB	<i>p</i> -metoxibenzilo
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfónio
SilicaCat®	catalisador de difenilfosfina paládio (II) à base de sílica
DPP-Pd	
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TMSCl	Cloreto de trimetilsílico
Tr	tritilo

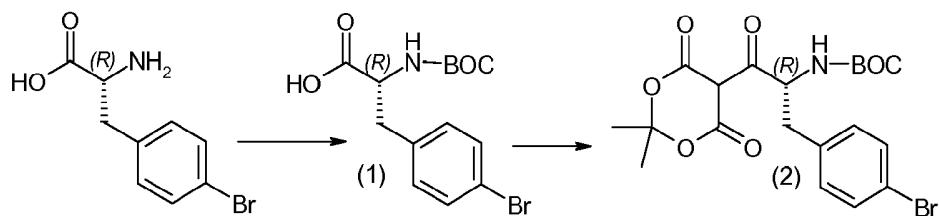
A menos que assinalado de outro modo, todos os materiais, tais como reagentes, materiais de partida e solventes, foram adquiridos de fornecedores comerciais (tais como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de-Haën, e semelhantes) e foram utilizados sem mais purificação.

As reações foram realizadas sob atmosfera de azoto, a menos que assinalado de outro modo. O progresso das reações foi monitorizado por cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de elevado desempenho analítica (HPLC anal.) e espetrometria de massa, cujos pormenores são dados nos exemplos específicos. Os solventes utilizados na HPLC analítica foram como se segue: solvente A foi 98% de H₂O/2% de MeCN/1,0 mL/L de TFA; solvente B foi 90% de MeCN/10% de H₂O/1,0 mL/L de TFA.

As reações foram processadas como se descreve especificamente em cada preparação, por exemplo; comumente, as misturas reacionais foram purificadas por extração e por outros

métodos de purificação, tais como cristalização dependente de temperatura e de solvente, e precipitação. Além disso, as misturas reacionais foram rotineiramente purificadas por HPLC preparativa, tipicamente utilizando empacotamentos de coluna Microsorb C18 e Microsorb BDS e eluentes convencionais. O progresso das reações foi tipicamente medido por cromatografia líquida-espetrometria de massa (LCMS). A caracterização de isómeros foi efetuada por espetroscopia de efeito Overhauser Nuclear (NOE). A caracterização dos produtos de reação foi rotineiramente realizada por espetrometria de massa e RMN de ^1H . Para medição de RMN, as amostras foram dissolvidas em solvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$), e os espetros de RMN de ^1H foram adquiridos com um instrumento Gemini 2000 (400 MHz) da Varian sob condições de observação padrão. A identificação de compostos por espetrometria de massa foi tipicamente realizada utilizando um método de ionização por eletropulverização (ESMS) com um instrumento modelo API 150 EX da Applied Biosystems (Foster City, CA) ou um instrumento de LC/MSD modelo 1200 da Agilent (Palo Alto, CA).

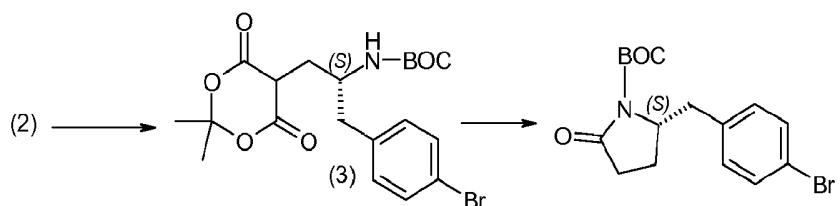
Preparação 1: Éster *t*-Butílico do Ácido (S)-2-(4-Bromobenzil)-5-oxopirrolidina-1-carboxílico



A uma solução de ácido (R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propiónico (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. Depois de agitar durante 10 minutos, foi adicionada uma solução de (BOC)₂O (44,7 g, 0,2 mol) em MeCN (100 mL). A mistura foi aquecida até à 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 HCl 1 M até pH 2 a -5 °C. A fração aquosa foi extraída com DCM (3x200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (500 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para produzir o Composto 1 (66,5 g) como um sólido branco. LC-MS: 366 [M+Na], 709 [2M+Na].

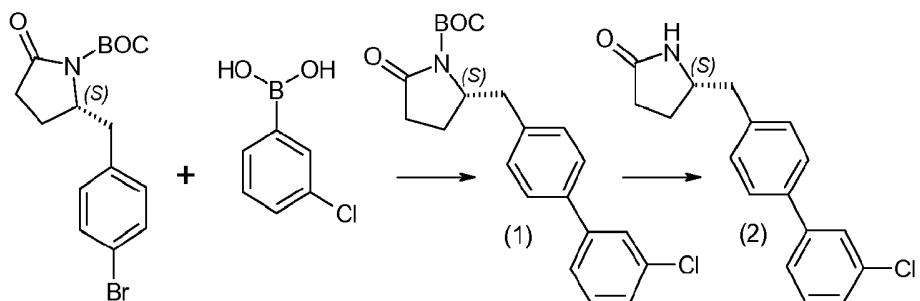
A uma solução de Composto 1 (66,5 g, 193 µmol), ácido de Meldrum (33,4 g, 232 mmol) e DMAP (37,7 g, 309 mmol) em DCM anidro (600 mL), foi adicionada, gota a gota, uma solução de DCC (47,9 g, 232 mmol) em DCM anidro (200 mL) ao longo de 1 hora a -5 °C sob azoto. A mistura foi agitada a -5 °C, durante 8 horas, em seguida, refrigerada de um dia para o outro. Foram observados cristais of diciclo-hexilureia. A mistura foi filtrada, lavada com KHSO₄ a 5% (5x200 mL) e NaCl aquoso saturado (200 mL), em seguida seca sobre MgSO₄ anidro sob refrigeração, de um dia para o outro. A solução foi então evaporada para produzir o Composto 2 em bruto (91 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 492 [M+Na], 961 [2M+Na].



A uma solução de Composto 2 em bruto (91 g, 193 mmol) em DCM anidro (1 L) foi adicionado ACOH (127,5 g, 2,1 mol) a -5 °C sob azoto. A mistura foi agitada a -5 °C, durante 30 minutos, em seguida foi adicionado NaBH₄ (18,3 g, 483 mmol) em pequenas porções ao longo de 1 hora. Depois de agitar durante mais 1 hora, a -5 °C, foi adicionado NaCl aquoso saturado (500 mL). A camada orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado (2x300 mL) e água (2x300 mL), seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir o produto em bruto, que foi adicionalmente purificado lavando com Et₂O para produzir o Composto 3 (68 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 478 [M+Na], 933 [2M+Na].

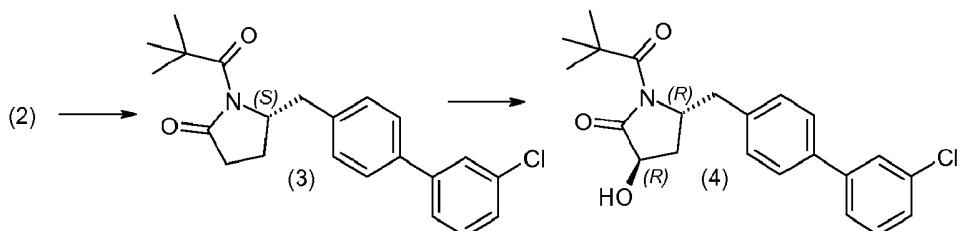
Uma solução de Composto 3 (68 g, 149 mmol) em tolueno anidro (500 mL) foi submetida a refluxo sob azoto durante 3 horas. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt=10:1) para produzir o composto em epígrafe (38 g) como um óleo amarelo-claro. LC-MS: 376 [M+Na], 729 [2M+Na].

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



A uma solução de éster *t*-butílico do ácido (*S*)-2-(4-bromobenzil)-5-oxopirrolidina-1-carboxílico (15 g, 43 mmol) em 1,4-dioxano (600 mL) foi adicionado ácido 3-clorofenilborónico (8 g, 51 mmol) e Pd(dppf)₂Cl₂ (3,1 g, 4,2 mmol), à temperatura ambiente, sob azoto. Depois de agitar durante 10 minutos, foi adicionada uma solução de K₂CO₃ (11,7 g, 85 mmol) em água (60 mL). A mistura foi aquecida até 60 °C e agitada, de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, foi adicionada água (200 mL) e extraída com AcOEt (3x200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (400 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para produzir o produto em bruto que foi adicionalmente purificado por cromatografia em coluna (hexanos:AcOEt=6:1) para produzir o Composto 1 (15 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 408 [M+Na].

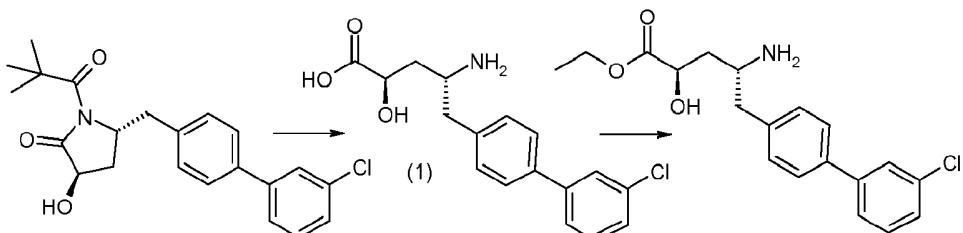
A uma solução de Composto 1 (15 g, 0,039 mol) em DCM anidro (250 mL) foi adicionado TFA (20 mL, 270 mmol) a -5 °C, sob azoto. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e, agitada, de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com AcOEt (300 mL), em seguida, lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (3x200 mL), água (200 mL), NaCl aquoso saturado (250 mL), em seguida seco sobre Na₂SO₄ e concentrado para produzir o Composto 2 em bruto (11 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 286 [M+H].



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 azoto. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. Depois de arrefecer até 0 °C, foi adicionado cloreto de pivaloílo (6 g, 51 mmol) gota a gota ao longo de 30 minutos. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada, de um dia para o outro. A reação foi desativada com NH₄Cl aquoso saturado (200 mL) e extraída com AcOEt (3x200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 mL), secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para produzir o produto em bruto que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt=25:1) para produzir o Composto 3 (10,5 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 391 [M+Na].

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 azoto. Depois de agitar, a -78 °C, durante 90 minutos, foi adicionada, gota a gota, ao longo de 30 minutos uma solução de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)oxaziridina (15,6 g, 52 mmol). Depois de agitar a -78 °C durante 2 horas, a reação foi desativada com NH₄Cl saturado (400 mL) e extraída com AcOEt (3x300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 mL), secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o produto em bruto que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt=15:1) para produzir o composto em epígrafe (9,6 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 408 [M+Na].

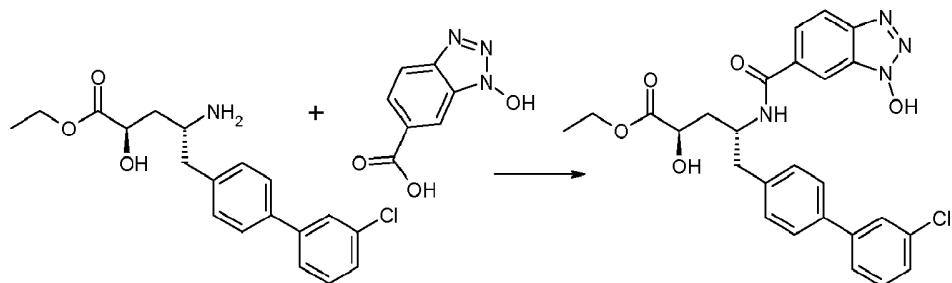
Preparação 3: Éster Etílico do Ácido (2R,4R)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



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 durante 16 horas. A mistura foi em seguida concentrada para dar o produto em bruto que foi adicionalmente purificado lavando com Et₂O para produzir o Composto 1 (5,7 g) como um sal de HCl sólido amarelo-claro. LC-MS: 320 [M+H].

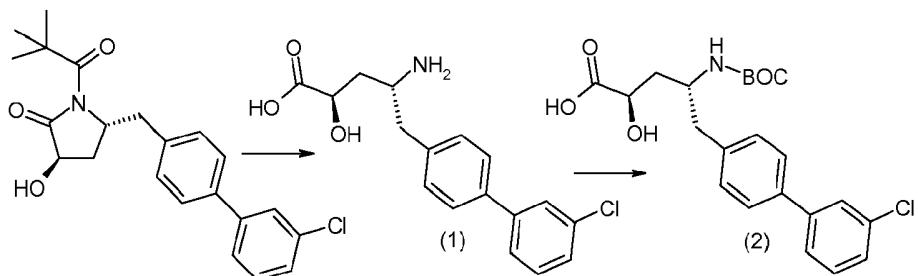
A uma solução de Composto 1 (5,7 g, 18 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado HCl 8 M em EtOH (120 mL, 960 mmol), à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida, a 50 °C durante 16 horas. Após concentração, o produto em bruto foi adicionalmente purificado lavando com Et₂O para produzir o composto em epígrafe (2,1 g) como um sal de HCl sólido amarelo-claro. LC-MS: 348 [M+ H].

Preparação 4: Éster Etílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil) amino]pentanoico



Foi adicionado HATU (328 mg, 862 µmol) a uma solução de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxílico (154 mg, 862 µmol) em DMF (1,5 mL, 19,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 minutos. Foi adicionada DIPEA (0,3 mL, 1,7 mmol) à mistura, seguida de éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (200 mg, 575 µmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase inversa (35-80% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe (197 mg) como um sólido branco.

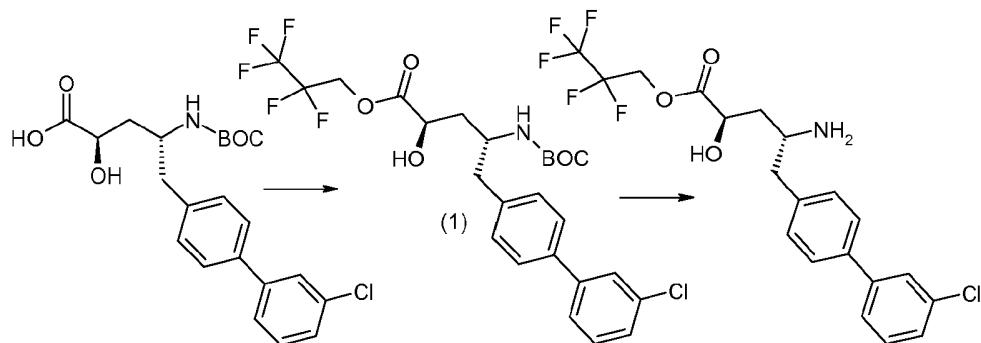
Preparação 5: Ácido (2R, 4R)-4-t-Butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



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

A uma solução de NaOH (1,8 g, 45,2 mmol) em água (100 mL), foi adicionado o Composto 1 (4 g, 11,3 mmol) em MeCN (100 mL) gota a gota. A mistura foi agitada durante 10 minutos a 0 °C. Foi adicionado dicarbonato de di-*t*-butilo (7,17 g, 33,8 mmol) e a mistura foi agitada durante 15 horas, à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada *in vacuo* para remover o MeCN, em seguida diluída com DCM (300 mL) e o pH ajustado a pH=5-6 com HCl aquoso 1 N. Em seguida, a camada orgânica foi recolhida e o resíduo foi extraído com DCM (3x300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e lavadas com hexanos (150 mL) para produzir o composto em epígrafe (4 g) como um sólido branco. LC-MS: 442 [M+Na]⁺.

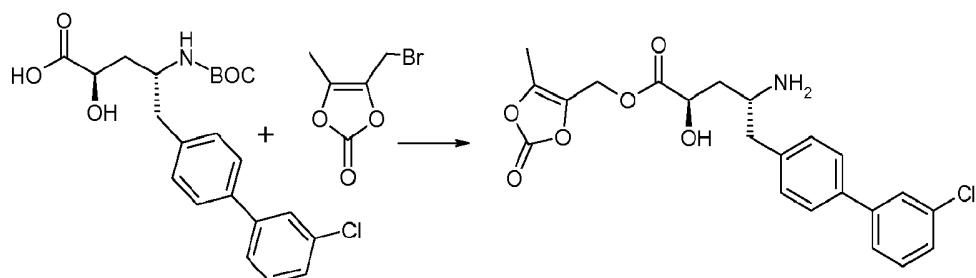
Preparação 6: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico do Ácido (2R,4R)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



A uma solução de ácido (2R,4R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (0,9 g, 6 mmol) e 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (450 mg, 3 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionada DCC (880 mg, 4,3 mmol) e DMAP (260 mg, 2,1 mmol). A mistura resultante foi agitada, durante 15 horas, à temperatura ambiente, em seguida concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (100 mL) e lavado com água (30 mL) e NaCl aquoso saturado (30 mL). A camada orgânica foi recolhida e concentrada e purificada por cromatografia em coluna (hexanos/AcOEt=5:1) para produzir o Composto 1 (0,4 g) como um sólido branco. LC-MS: 574 [M+Na]⁺.

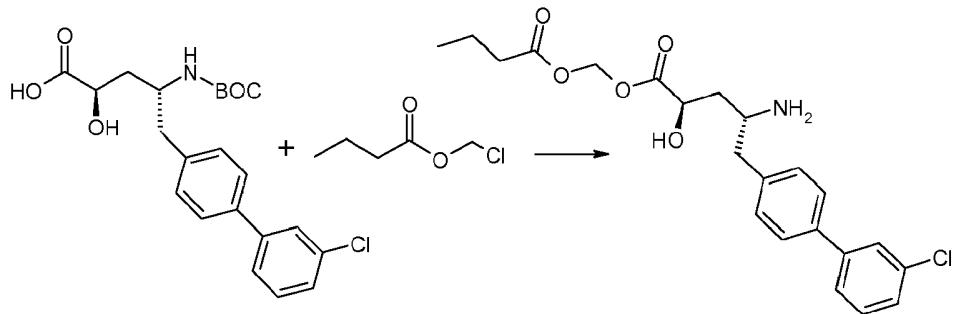
Uma solução de Composto 1 (0,4 g, 690 µmol) em HCl 1,4 M numa solução de 1,4-dioxano (15 mL) foi agitada, de um dia para o outro e, em seguida, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL) e o precipitado foi recolhido por filtração para produzir o composto em epígrafe como um sal de HCl sólido esbranquiçado (165 mg). LC-MS: 452 [M+H]⁺. RMN de ¹H: (DMSO-d₆) 1,95-1,82 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 2H), 3,56 (l, 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
do Ácido (2R,4R)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-
hidroxipentanoico



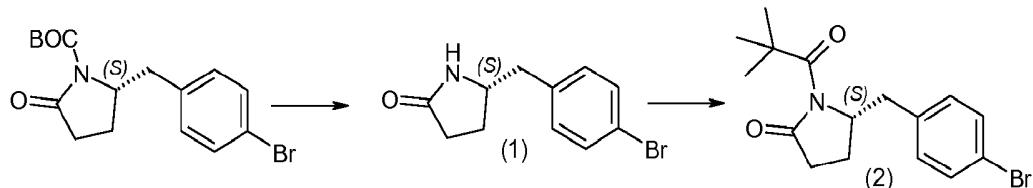
Uma suspensão de ácido $(2R,4R)$ -4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (740 mg, 1,8 mmol), 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (340 mg, 1,8 mmol), iodeto de potássio (58 mg, 350 μ mol) e K_2CO_3 (486 mg, 3,5 mmol) em DMF (20 mL) foi agitada, durante 4 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com AcOEt (150 mL) e lavada com água (30 mL). A camada orgânica foi recolhida e concentrada, e purificada por cromatografia em coluna (hexanos/AcOEt=1:1) para produzir um sólido branco (490 mg). LC-MS: 554 [M+23]⁺. Uma solução deste sólido (476 mg, 890 μ mol) em HCl 3 N em 1,4-dioxano (20 mL) foi agitada, de um dia para o outro, e em seguida concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL) e o precipitado foi recolhido por filtração para produzir o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado (290 mg). LC-MS: 432 [M+H]⁺, RMN de ¹H: (DMSO-d₆) 1,92-1,82 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,99 (l, 2H), 3,56 (l, 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 do Ácido (2R,4R)-4-Amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Uma solução de ácido $(2R,4R)$ -4-*t*-butoxicarbonilamino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (900 mg, 2,1 mmol), butirato de clorometilo (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, durante 16 horas, a 30 °C. A mistura foi diluída com AcOEt (150 mL) e lavada com água (50 mL) e NaCl aquoso saturado (50 mL). A camada orgânica foi recolhida e concentrada, e purificada por cromatografia em coluna (hexanos/AcOEt=5:1) para produzir um sólido branco (240 mg). LC-MS: 542 [M+Na]⁺. Uma solução deste sólido (240 mg, 460 µmol) em HCl 1,4 M em 1,4-dioxano (15 mL) foi agitada, de um dia para o outro e, em seguida, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL) e o precipitado foi recolhido por filtração para produzir o composto em epígrafe como um sal de HCl sólido esbranquiçado (140 mg). LC-MS: 420 [M+H]⁺. RMN de ¹H: (DMSO) 0,85 (t, δ = 7,5 Hz, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 2,30 (t, δ = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (l, 2H), 3,56 (l, 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 (s l, 3H).

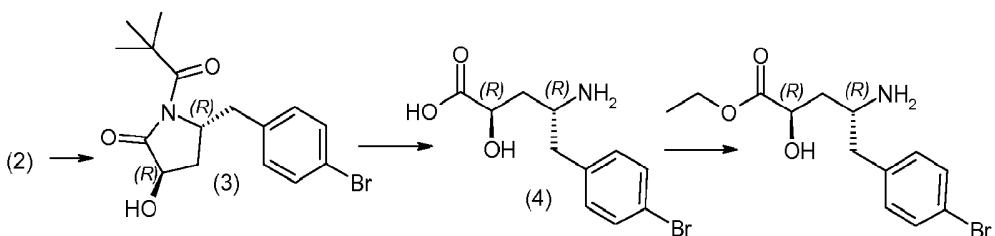
Preparação 9: Éster Etílico do Ácido (2*R*,4*R*)-4-Amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico



A uma solução de éster *t*-butílico do 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 azoto. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada, de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com AcOEt (300 mL) e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (3x200 mL), água (200 mL), NaCl aquoso saturado (250 mL), seco sobre Na₂SO₄ e concentrado para produzir o Composto 1 em bruto (24 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 254 [M+H].

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 azoto. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. Depois de arrefecer até 0 °C, foi adicionado cloreto de pivaloílo (18 g, 150 mmol), gota a gota, ao longo de 30 minutos. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada, de um dia para o outro. A reação foi desativada com NH₄Cl aquoso saturado (300 mL) e extraída com AcOEt (3x200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 mL), secas sobre MgSO₄, filtradas e

concentradas para produzir o produto em bruto, o qual foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt=25:1) para produzir o Composto 2 (18 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 360 [M+Na].

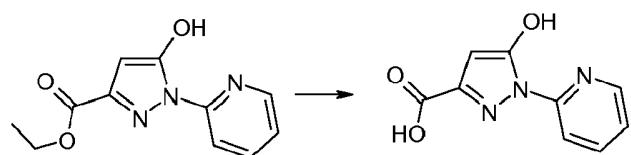


A uma solução do Composto 2 (18 g, 53 mmol) em THF anidro (250 mL) foi adicionado, gota a gota, NaHMDS (47,7 mL, 96 mmol) ao longo de 30 minutos a -78 °C sob azoto. Depois de agitar, a -78 °C, durante 90 minutos, foi adicionada, gota a gota, ao longo de 30 minutos uma solução de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)-oxaziridina (31,6 g, 106 mmol). Depois de agitar a -78 °C durante 2 horas, a reação foi desativada com NH₄Cl aquoso saturado (400 mL) e extraída com AcOEt (3x300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 mL), secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o produto em bruto que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt=15:1) para produzir o Composto 3 (8,9 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 376 [M+Na].

Uma solução de Composto 3 (8,9 g, 25 mmol) em HCl concentrado (81 mL, 81 mmol) foi aquecida a 100 °C, durante 16 horas. A mistura foi, em seguida, concentrada para produzir o produto em bruto que foi adicionalmente purificado lavando com Et₂O para produzir o Composto 4 (7 g) como um sal de HCl sólido amarelo-claro. LC-MS: 323 [M+ H].

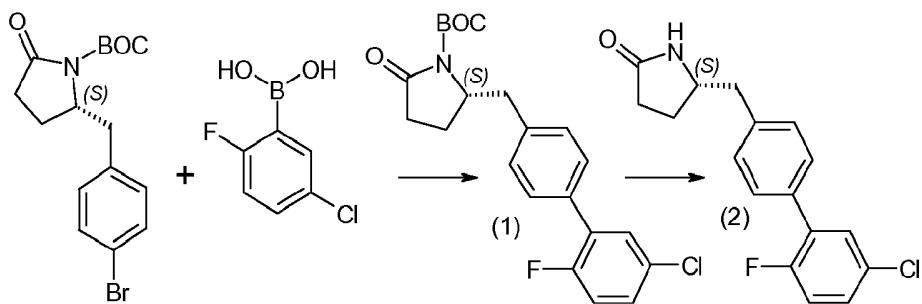
Uma solução de Composto 4 (7 g, 22 mmol) em EtOH (10 mL) foi combinada com HCl 8 M em EtOH (120 mL, 960 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50 °C, durante 16 horas, em seguida, concentrada. O produto em bruto foi adicionalmente purificado lavando com Et₂O para produzir o composto em epígrafe (6 g) como um sal de HCl sólido amarelo-claro. LC-MS: 352 [M+H].

Preparação 10: Ácido 5-Hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carboxílico



A uma suspensão de éster etílico do ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1 h-pirazole-3-carboxílico (351,6 mg, 1,5 mmol) em MeOH (5,0 mL, 120 mmol), à temperatura ambiente, foi adicionado LiOH mono-hidratado (126,5 mg, 3,0 mmol), formando-se uma solução transparente. A solução foi agitada, à temperatura ambiente,, de um dia para o outro. A solução foi, em seguida, concentrada. Ao resíduo resultante foi adicionado HCl aquoso 1 N para se conseguir um pH ~2, formando-se um precipitado. Foi adicionada água (4,0 mL) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora, em seguida filtrada. Os sólidos foram enxaguados com água e secos sob vácuo para produzir os compostos em epígrafe como um sólido branco (128 mg).

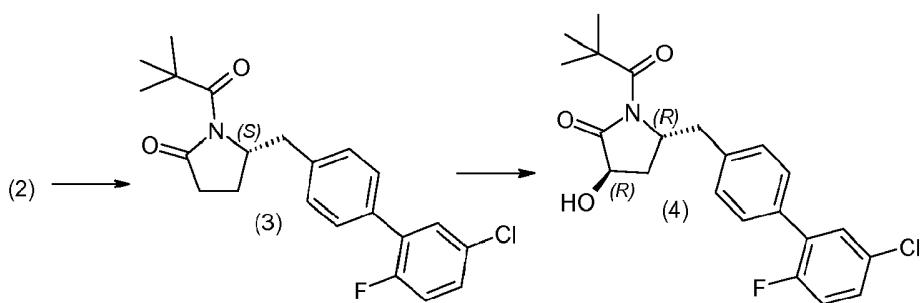
Preparação 11: Ácido (2*R*,4*R*)-4-Amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



A uma solução de éster *t*-butílico do 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-fluorofenilborónico (24,6 g, 141 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4,1 g, 3,5 mmol) e uma solução de K₂CO₃ (17,8 g, 141 mmol) em água (90 mL), à temperatura ambiente, sob azoto. A mistura foi aquecida até 60 °C e agitada, de um dia para o outro. Foi adicionada água (500 mL) e o solvente evaporado. A mistura foi extraída com AcOEt (3x200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (300 mL) e filtradas. O filtrado foi concentrado para produzir o produto em bruto que foi purificado por cromatografia para produzir o Composto 1 (22,7 g) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 829,2 [2M+Na⁺].

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 azoto, e agitado durante 1 hora. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com AcOEt (100 mL), em seguida lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (3x100 mL), água (2x100 mL),

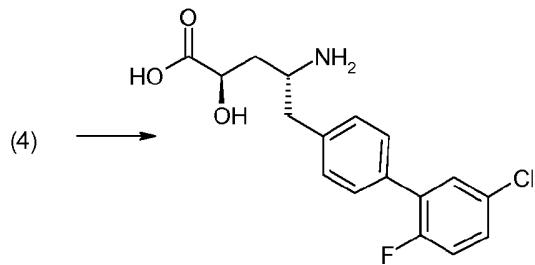
NaCl (100 mL) aquoso saturado, em seguida seco sobre Na₂SO₄. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir o Composto 2 em bruto (combinado com um lote separado para um total de 16,9 g). LC-MS: 304 [M+H].



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 azoto. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, e agitada, durante 2 horas. Depois de arrefecer até 0 °C, foi adicionado cloreto de pivaloílo (5 g, 41,7 mmol), gota a gota, ao longo de 30 minutos. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, e agitada, durante 9,5 horas. A reação foi desativada com NH₄Cl aquoso saturado (250 mL) e extraída com AcOEt (3x400 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para produzir o produto em bruto que foi purificado por cromatografia para produzir o Composto 3 (18 g) como um sólido amarelo. LC-MS: 388 [M+H⁺].

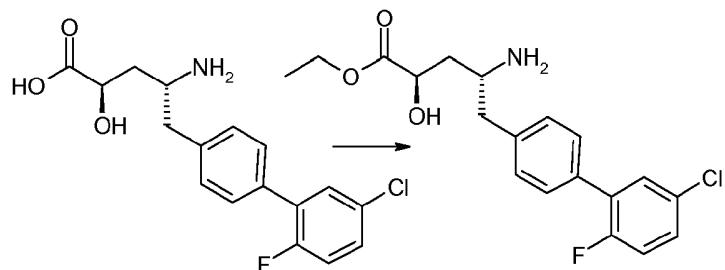
A uma solução de Composto 3 (9 g, 23,2 mmol) em THF (200 mL) foi adicionado, gota a gota, NaHMDS (20,9 mL, 41,8 mmol) a -78 °C sob azoto. Depois de agitar durante 1 hora a -78 °C, foi adicionada, gota a gota, uma solução de (+)-(8,8-diclorocanforilsulfonil)oxaziridina (10,4 g, 34,8 mmol)

em THF (50 mL). Depois de agitar, a -78 °C, durante 1 hora, a reação foi desativada com NH₄Cl aquoso saturado (50 mL) e extraída com AcOEt (3x400 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1M (400 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (400 mL) e NaCl aquoso saturado (400 mL), secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para dar o produto em bruto que foi purificado por cromatografia para produzir o Composto 4 (8,8 g) como um semissólido branco. LC-MS: 426,1 [M+Na⁺].



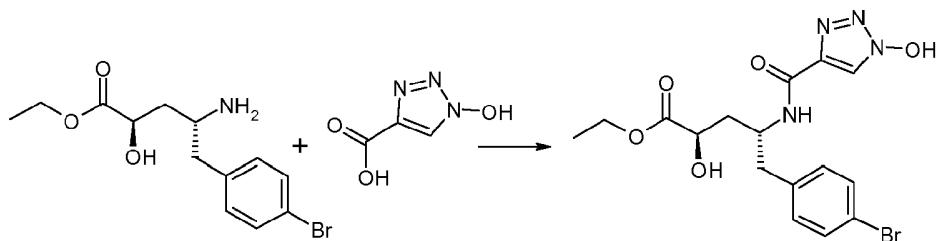
Foi adicionada uma solução de Composto 4 (8,8 g, 21,8 mmol) em EtOH (12 mL) a HCl concentrado (200 mL) e aquecida a 100 °C e agitada, de um dia para o outro. A mistura foi, em seguida, concentrada para dar o produto em bruto que foi purificado lavando com Et₂O (100 mL) para produzir o composto em epígrafe como um sal de HCl sólido (7,5 g). LC-MS: 338 [M+ H⁺].

Preparação 12: Éster Etílico do Ácido (2*R*,4*R*)-4-Amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



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 em bruto foi purificado por lavagem com Et₂O (200 mL) para produzir o composto em epígrafe (6,5 g) como um sal de HCl sólido branco. LC-MS: 366,1 [M+ H⁺].

Preparação 13: Éster Etílico do Ácido (2R,4R)-5-(4-Bromofenil)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)amino]pentanoico

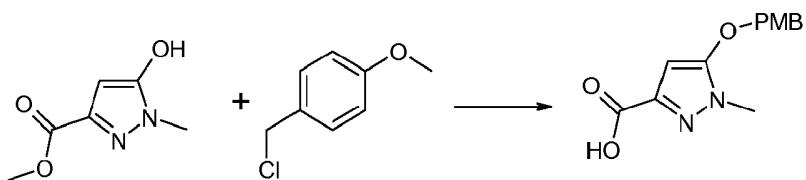


O ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-4-carboxílico foi preparado combinando o éster etílico do ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxílico (2,0 g, 13 mmol), EtOH (25 mL, 430 mmol) e uma solução pré-dissolvida de LiOH mono-hidratado (1,6 g, 38,2 mmol) e água (10 mL, 600 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas, em seguida parcialmente concentrada e acidificada com HCl para provocar precipitação. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo para dar 1,3 g do ácido desejado.

Ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-4-carboxílico (163 mg, 1,3 mmol) foi combinado com HCTU (523 mg, 1,3 mmol) e DMF, e agitado durante 5 minutos, à temperatura ambiente. Foram adicionados DIPEA (661 µL, 3,8 mmol) e éster etílico do ácido

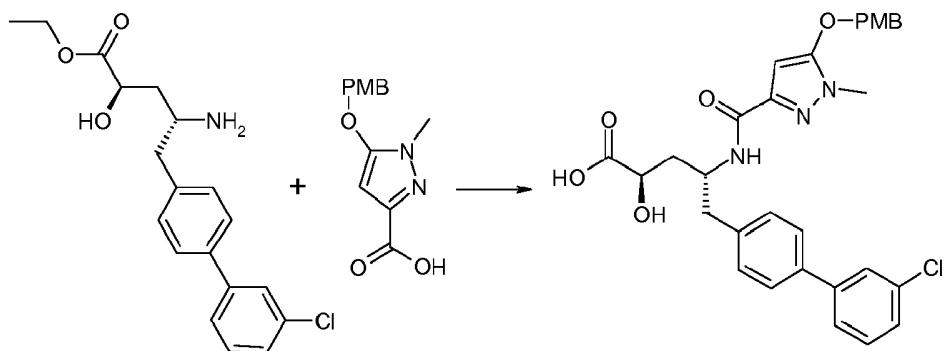
(2R,4R)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico (0,400 g, 1,26 mmol), e a mistura resultante foi agitada, durante 10 minutos. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada (coluna C18; 20-70% de MeCN em água com 5% de TFA) para produzir o composto em epígrafe (330 mg).

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



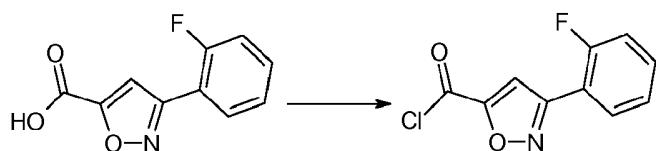
A uma solução, mantida sob agitação, de éster metílico do ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carboxílico (200 mg, 1 mmol) em DMF (992 µL, 12,8 mmol) a 0 °C foi adicionado K₂CO₃ (195 mg, 1,4 mmol). Após 10 minutos, a 0 °C, foi adicionado cloreto de *p*-metoxibenzilo (208 µL, 1,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada, a 60 °C, durante 1 hora, antes de permitir que arrefecesse até à temperatura ambiente. Foi adicionado MeOH (2,6 mL, 63,2 mmol), seguido de LiOH (61,4 mg, 2,6 mmol) em água (2,6 mL, 142 mmol), e a reação foi monitorizada para a conversão total. O solvente foi removido *in vacuo*. Foi adicionada água ao frasquinho e o produto em bruto foi acidificado com uma solução aquosa de HCl 1 N. Os sólidos foram filtrados para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (350 mg).

Preparação 15: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil]amino}pentanoico



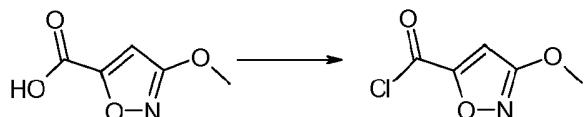
Ácido 5-(4-metoxi-benziloxi)-1-metil-1H-pirazole-3-carboxílico (118,8 mg, 453 µmol) foi combinado com HCTU (187,3 mg, 453 µmol) e DMF (2,0 mL, 25,9 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Foram adicionados DIPEA (225 µL, 1,3 mmol) e éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150 mg, 430 µmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. O solvente foi removido *in vacuo*. Foi adicionado EtOH (1,5 mL, 25,9 mmol), seguido de uma solução de LiOH 1 M em água (4,3 mL, 4,3 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto foi purificado por cromatografia de fase inversa para produzir o composto em epígrafe (171 mg).

Preparação 16: Cloreto de 3-(2-fluorofenil)-isoxazole-5-carbonilo



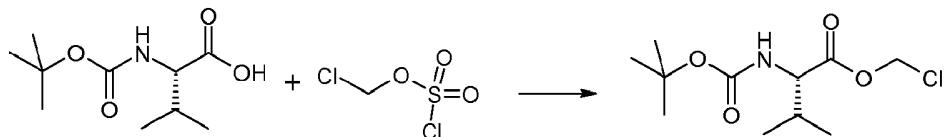
Foi adicionado cloreto de oxalilo (0,07 mL, 0,74 mmol), gota a gota, a uma solução, mantida sob agitação, de ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carboxílico (77 mg, 370 µmol) em THF (10 mL). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas, em seguida, concentrada para produzir o composto em epígrafe (79 mg), que foi utilizado sem mais purificação.

Preparação 17: Cloreto de 3-metoxi-isoxazole-5-carbonilo



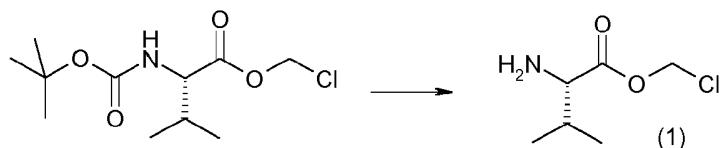
A uma solução de ácido 3-metoxi-isoxazole-5-carboxílico (420 mg, 3 mmol) em THF (15 mL) e DMF (1 gota) foi adicionado, gota a gota, cloreto de oxalilo (650 µL, 7 mmol) a 0 °C. A mistura foi, em seguida, agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. A solução foi concentrada in vacuo para produzir o composto em epígrafe como um óleo amarelo-claro (430 mg).

Preparação 18: Éster Clorometílico do Ácido (S)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-metilbutírico



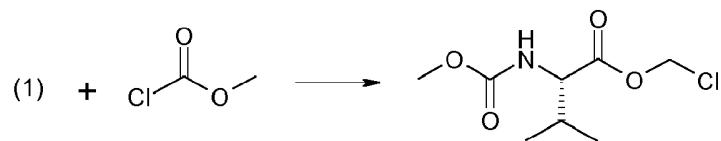
A uma mistura de ácido (S)-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (28,6 g, 130 mmol) e NaHCO₃ (44 g, 520 mmol) e Bu₄NHSO₄ (4,4 g, 13 mmol) em DCM (200 mL) e água (200 mL) foi adicionado sulfocloridrato de clorometilo (26 g, 158 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 24 horas, e, em seguida, foi extraída com DCM (3x150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2x300 mL) e a camada de DCM foi purificada por coluna flash (éter de petróleo:EA=15:1) para produzir o composto em epígrafe como um sólido amarelo (35 g). LC-MS: 266 [M+H]⁺.

Preparação 19: Éster Clorometílico do Ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico



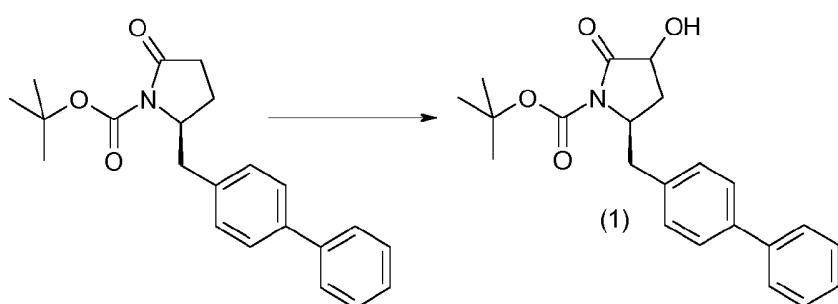
Uma solução de éster clorometílico do ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (35 g, 132 mmol) em DCM (200 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de TFA (50 mL) em DCM (100 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente,, de um dia para o outro e, em

seguida, concentrada *in vacuo* para produzir o Composto 1 em bruto como um óleo amarelo (21,8 g.) LC-MS: 166 [M+H]⁺.



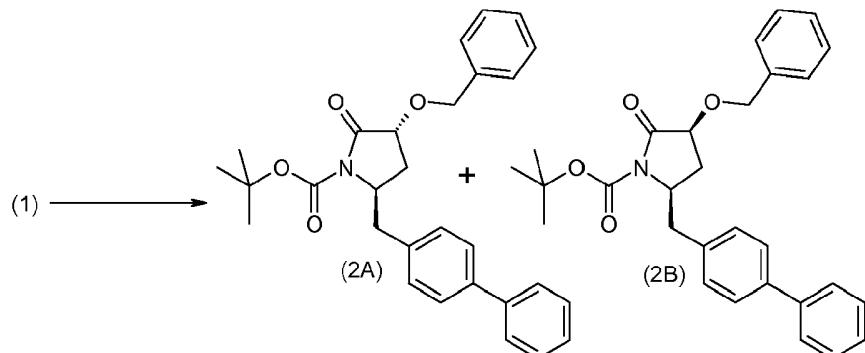
A uma mistura de Composto 1 (21,8 g, 139 mmol) e cloroformato de metilo (12 mL, 157 mmol) em THF (1 L) foi adicionado TEA (38 mL, 278 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 12 horas, em seguida concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por coluna flash (éter de petróleo:AcOEt=6:1) para produzir o composto em epígrafe como um sólido amarelo (20,3 g). LC-MS: 224 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 0,97-1,0 (m, 6H), 2,16-2,21 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 4,14 (d, J=4Hz, 1H), 5,76-5,91 (m, 2H).

Preparação 20: Éster Etílico do Ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



A uma solução, mantida sob agitação, de éster *t*-butílico do 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 LiHMDS 1 M em THF (28 mL) ao longo de 15 minutos a -65 °C, sob azoto. Depois de agitar durante 3 horas, a -65 °C, foi adicionado oxodiperroximolibdénio(piridina) (triamida hexametilfosfórica) (9 g, 18,6 mmol). A mistura foi agitada durante mais 2 horas a -35 °C, em seguida foi adicionado Na₂S₂O₃ aquoso saturado (60 mL). A camada orgânica foi recolhida e lavada com NH₄Cl aquoso saturado (60 mL x 3) e NaCl aquoso saturado (60 mL x 2), em seguida seca sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o produto em bruto que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt = 5:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (1,8 g). LC-MS: 757 [2M+Na].

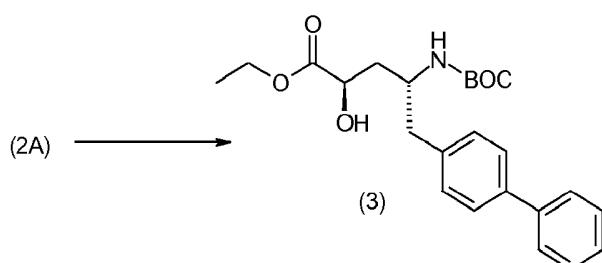


A uma solução de Composto 1 (1,8 g, 5,0 mmol) em DCM anidro (50 mL) foi adicionada DMAP (122 mg, 1 mmol) e Et₃N (1,5 g, 14,9 mmol), a 0 °C, sob azoto. Depois de agitar durante 0,5 hora a 0 °C, foi adicionado cloreto de benzilo (1,0 g, 7,4 mmol) ao longo de 15 minutos. A mistura foi agitada durante mais 2 horas, a 0 °C, em seguida foi adicionado NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL). A camada orgânica foi recolhida e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL x 2) e NaCl aquoso saturado (50 mL x 1), em seguida seca sobre Na₂SO₄. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado para produzir o produto em bruto que

foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt = 4:1) para produzir o Composto 2A (471 mg) e Composto 2B (883 mg) como sólidos brancos. LC-MS: 494 [M+Na]; 965 [2M+Na].

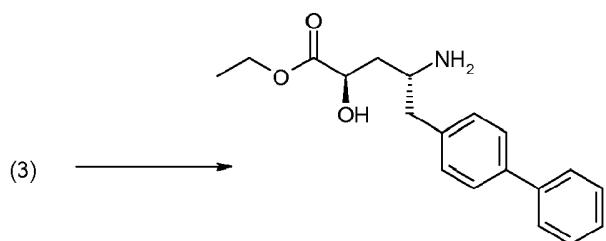
O composto 2A: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,02 (m, 2H), 7,57-7,25 (m, 12H), 5,42 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 9H)

O composto 2B: RMN de ^1H (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).



A uma solução, mantida sob agitação, de Composto 2A (471 mg, 1 mmol) em EtOH anidro (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 anidro (691 mg, 5 mmol), à temperatura ambiente, sob azoto. Depois de agitar durante 20 horas, à temperatura ambiente, os sólidos foram filtrados. Ao filtrado foi adicionada 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 produzir o produto em bruto que foi adicionalmente purificado por cromatografia (hexanos:AcOEt =

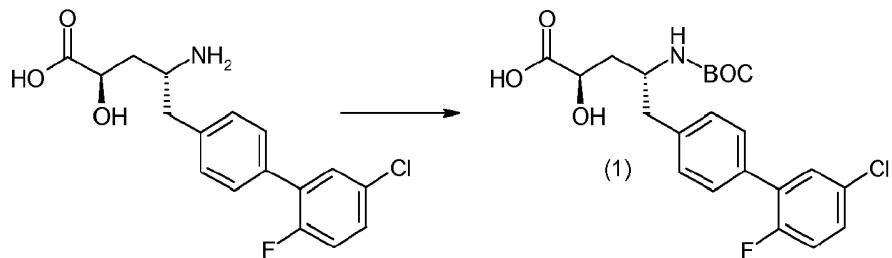
6:1) para produzir o Composto 3 como um sólido branco (275 mg). LC-MS: 436 [M+Na], 849 [2M+Na].



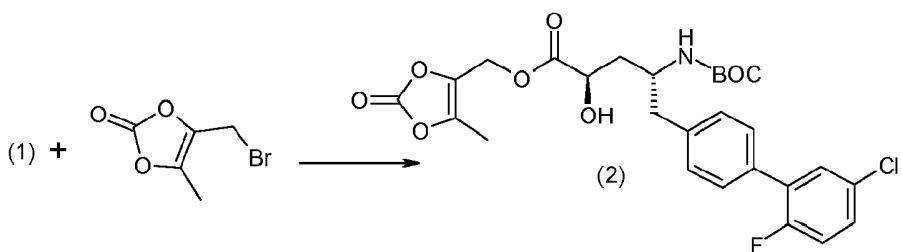
Ao EtOH (5 mL) foi adicionado cloreto de acetilo (685 mg) a -30 °C. Depois de agitar, durante 1 hora, a -30 °C, foi adicionada uma solução de composto 3 (275 mg, 665 µmol) em EtOH anidro (5 mL). A mistura foi aquecida até 25 °C e agitada, durante 3 horas a 25 °C. Após evaporação do solvente, o resíduo foi lavado com Et₂O anidro frio (10 mL) para produzir o composto em epígrafe como um sal de HCl sólido branco (207 mg). LC-MS: 314 [M+H], 649 [2M+Na].

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 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 do ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

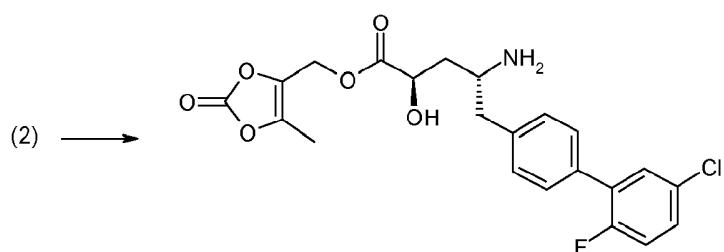


A uma suspensão de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 10,3 g, 27,6 mmol) em THF (45 mL) foi adicionado NaOH aquoso (3,3 g, 82,8 mmol). Foi adicionada, gota a gota, uma solução de (BOC)₂O (9,6 g, 44,2 mmol) em THF (25 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 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 filtrado e o bolo foi lavado com água (20 mL) e purificado por cromatografia (DCM:MeOH=20:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (9,0 g). LC-MS: 438 [M+H]⁺,



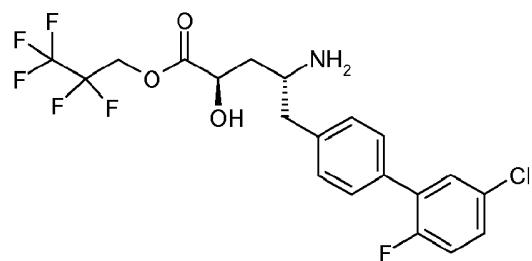
A uma solução do Composto 1 (2 g, 4,6 mmol) e 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-on (880 mg, 4,6 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado K₂CO₃ (947 mg, 6,8 mmol) e KI (152 mg,

0,9 mmol). Depois de agitar, à temperatura ambiente, durante 2 horas, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com AcOEt (2x100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x100 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia (DCM:AcOEt=10:1) para produzir o Composto 2 como uma espuma amarela (2,3 g). LC-MS: 572 [M+Na]⁺.



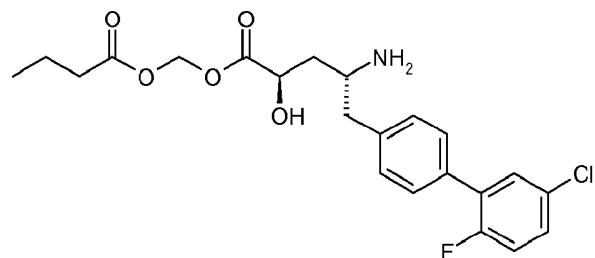
Uma solução de Composto 2 (2,3 g, 4,2 mmol) em HCl/dioxano (50 mL, 3,3 M) foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi lavado com AcOEt (10 mL) para produzir o composto em epigrafe como um sólido branco (1,8 g). LC-MS: 450,0 [M+H]. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,85-1,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,99 (l, 2H), 3,57 (l, 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-pentafluoropropílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifen-4-il)-2-hidroxipentanoico



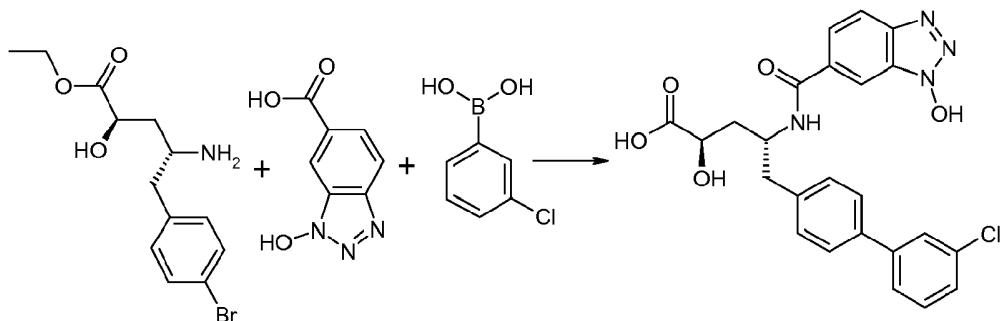
Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

Preparação 23: Éster Butiriloximetílico do Ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



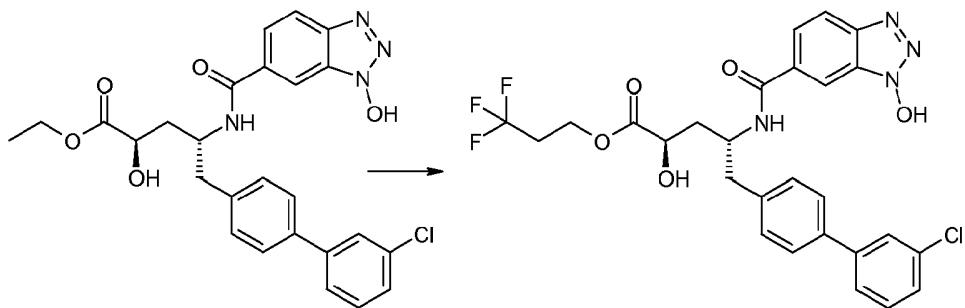
Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 1A: Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil) amino]pentanoico



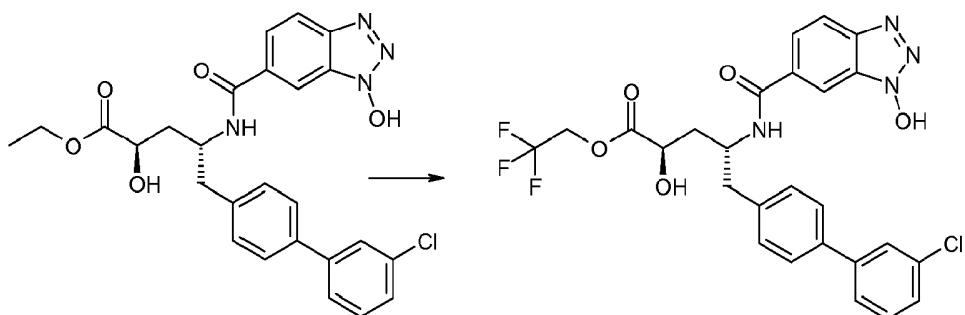
Ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxílico (56,6 mg, 316 µmol) e HCTU (131 mg, 316 µmol) foram combinados em DMF e agitados, durante 5 minutos, à temperatura ambiente. Foram adicionados DIPEA (83 µL, 474 µmol) e éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(4-bromofenil)-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada, durante 10 minutos. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada (coluna C18, 20-70% de MeCN em água com 5% de TFA). As frações limpas foram liofilizadas (40 mg). Estes sólidos foram em seguida combinados com ácido 3-clorofenilborónico (44,5 mg, 285 µmol), K₂CO₃ (66 mg, 474 µmol), EtOH (0,8 mL, 10 mmol) e água (0,2 mL, 10 mmol). Foi adicionado SilicaCat®DPP-Pd (carga de 0,28 mmol/g; 57 mg, 16 µmol) e a mistura resultante foi submetida a micro-ondas, a 100 °C, durante 10 minutos. A mistura foi filtrada e foi adicionado LiOH 1 M em água (1,3 mL, 1,3 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos, evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (20,2 mg, pureza 95%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₄H₂₁ClN₄O₅, 481,12; encontrada 481,2.

EXEMPLO 1B: Éster 3,3,3-trifluoropropílico do Ácido
 $(2R,4R)$ -5-(3'-clorobifeno,4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-
benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



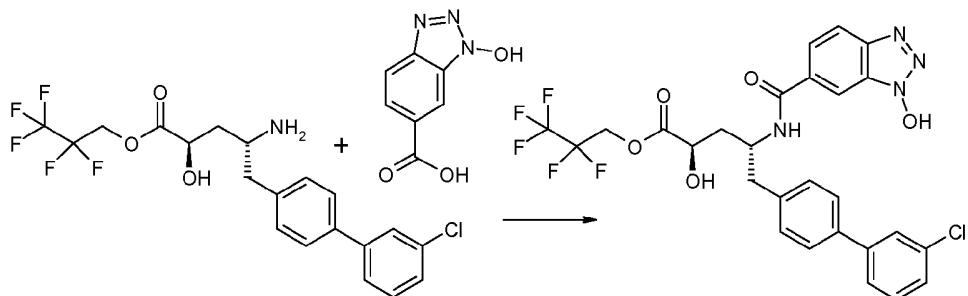
Foi adicionado HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (196 µL, 786 µmol) a uma solução de éster etílico do ácido $(2R,4R)$ -5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico (50,0 mg, 98,2 µmol) em 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (336 mg, 3,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada, a 70 °C, durante 3 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir um sólido branco, que foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18 utilizando 40-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (18 mg, pureza 100%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₇H₂₄ClF₃N₄O₅, 577,14; encontrada 577,1.

EXEMPLO 1C: Éster 2,2,2-Trifluoroetílico do Ácido
(2R, 4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-
benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



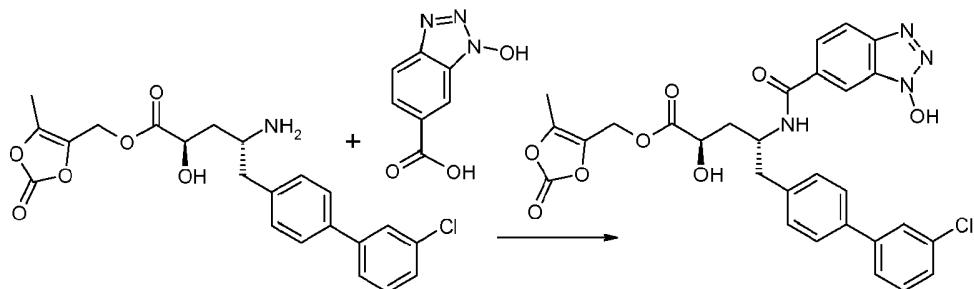
Foi adicionado HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (196 µL, 786 µmol) a uma solução de éster etílico do ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico (50,0 mg, 98,2 µmol) em 2,2,2-trifluoroetanol (215 µL, 3,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada, a 100 °C, durante 3 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir um líquido incolor transparente, que foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18 utilizando 40-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (15,2 mg, pureza 99%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₆H₂₂ClF₃N₄O₅, 563,12; encontrada 563,2.

EXEMPLO 1D: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico do Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonl)amino]pentanoico



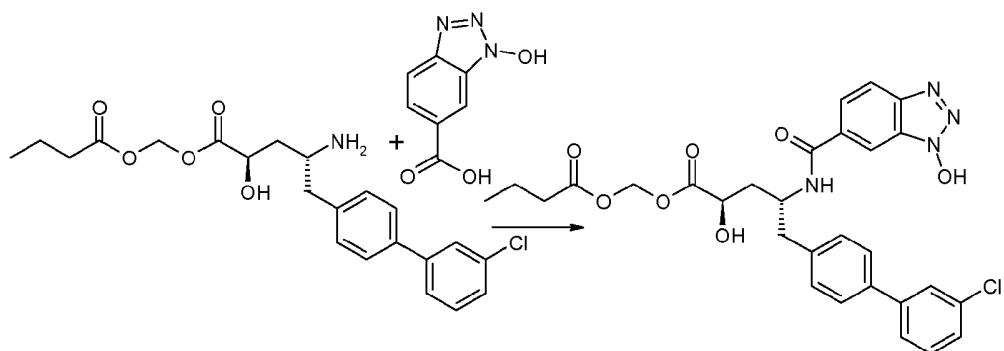
Foi adicionado HATU (37,9 mg, 99,6 µmol) a uma solução de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxílico (14,9 mg, 83 µmol) em DMF (0,5 mL, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 minutos. Foi adicionado éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 66,4 µmol) à mistura, seguido de DIPEA (35 µL, 0,2 mmol), gota a gota, ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (2,9 mg, pureza 100%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₇H₂₂ClF₅N₄O₅, 613,12; encontrada 613,0.

EXEMPLO 1E: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil) amino]pentanoico



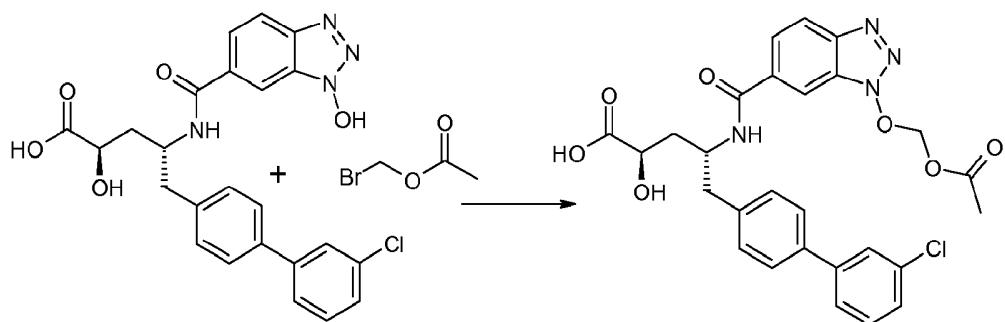
Foi adicionado HATU (37,9 mg, 99,6 µmol) a uma solução de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxílico (14,9 mg, 83 µmol) em DMF (0,5 mL, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 minutos. Foi adicionado éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (28,7 mg, 66,4 µmol) à mistura, seguida de DIPEA (35 µL, 0,2 mmol), gota a gota, ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (37,8 mg, pureza 98,5%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₉H₂₅ClN₄O₈, 593,14; encontrada 593,0.

EXEMPLO 1F: Éster butiriloximetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-Clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Foi adicionado HATU (37,9 mg, 99,6 µmol) a uma solução de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxílico (14,9 mg, 83 µmol) em DMF (0,5 mL, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 minutos. Foi adicionado éster butiriloximetílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (27,9 mg, 66,4 µmol) à mistura, seguida de DIPEA (35 µL, 0,2 mmol), gota a gota, ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (5,2 mg, pureza 98,2%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₉H₂₉ClN₄O₇, 581,17; encontrada 581,2.

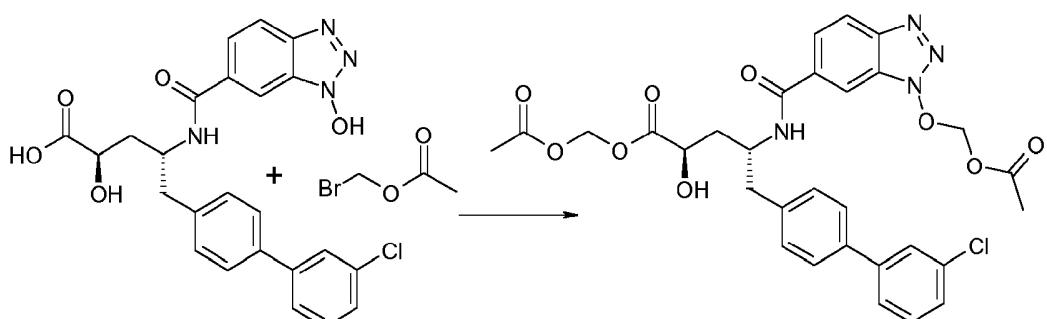
EXEMPLO 1G: Ácido (2R, 4R)-4-[(3-acetoximetoxi-3H-
benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-
hidroxipentanoico



Foi adicionado HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (270 mL, 1,1 mmol) a uma solução de ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico (130 mg, 270 µmol) em álcool benzílico (559 µL, 5,4 mmol) e agitada, a 60 °C, durante 1,5 horas. A mistura foi em seguida purificada (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir um sólido esbranquiçado. Foi adicionado acetato de bromometilo (45,5 mg, 297 µmol) a uma solução deste sólido esbranquiçado e K₂CO₃ (82,2 mg, 595 µmol) em DMF (3,1 mL, 40,0 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi em seguida purificada (cromatografia em coluna, coluna pequena, utilizando 40-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir um líquido viscoso incolor transparente. Foi adicionado Pd a 10%/C, 50% húmido (0,45 mmol/g de carga; 30,0 mg, 13,5 µmol) a uma solução deste líquido viscoso incolor transparente em MeOH (4,1 mL, 102 mmol) e a mistura resultante foi agitada sob hidrogénio, durante 30 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir um líquido incolor transparente. O

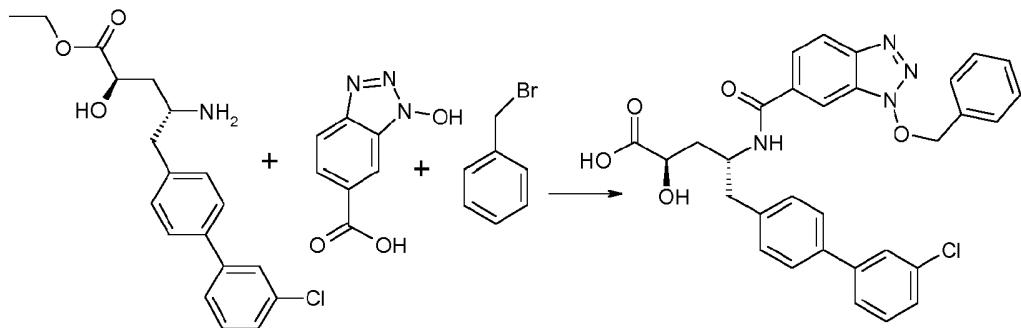
líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 30-85% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe (14,0 mg) como um sólido branco. MS m/z $[M+H]^+$ calculada para $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$, 553,14; encontrada 553,1.

EXEMPLO 1H: Éster Acetoximetílico do Ácido $(2R,4R)$ -4-[(3-acetoximetoxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Foi adicionada Et₃N (7,0 µL, 50 µmol) a uma solução de ácido [(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42 µmol) e acetato de bromometilo (6,52 µL, 67 µmol) em acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada num frasquinho vedado a 65 °C durante 5 horas. Foi adicionado TFA/DCM 1:1 (0,50 mL, 3,1 mmol), e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos e concentrada para produzir um líquido amarelo transparente. O líquido em bruto foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe (5,2 mg, pureza 100%). MS m/z $[M+H]^+$ calculada para $C_{30}H_{29}ClN_4O_9$, 625,16; encontrada 625,1.

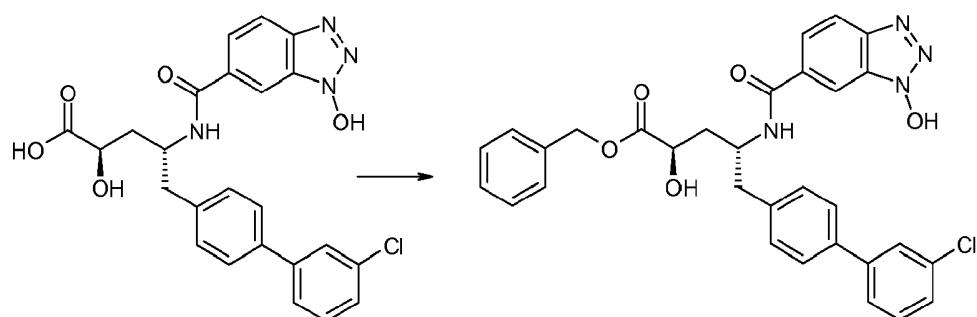
EXEMPLO 1I: Ácido (2R, 4R)-4-[(3-benziloxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Foi adicionado HATU (246 mg, 647 µmol) a uma solução de ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazole-6-carboxílico (116 mg, 647 µmol) em DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 minutos. Foi adicionada DIPEA (225 µL, 1,3 mmol) à mistura, seguida de éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150 mg, 431 µmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionado LiOH 3,0 M em água (1,7 mL, 5,2 mmol) à mistura e agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A mistura foi em seguida purificada (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 40-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir um sólido branco. Foi adicionado brometo de benzilo (41 µL, 345 µmol) a uma solução deste sólido em acetona (3,0 mL, 40,8 mmol). Foi adicionada Et₃N (54 µL, 388 µmol) e a mistura resultante foi agitada, a 50 °C, durante 2 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido amarelo transparente em bruto resultante foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 40-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe (201 mg, pureza 100%) como

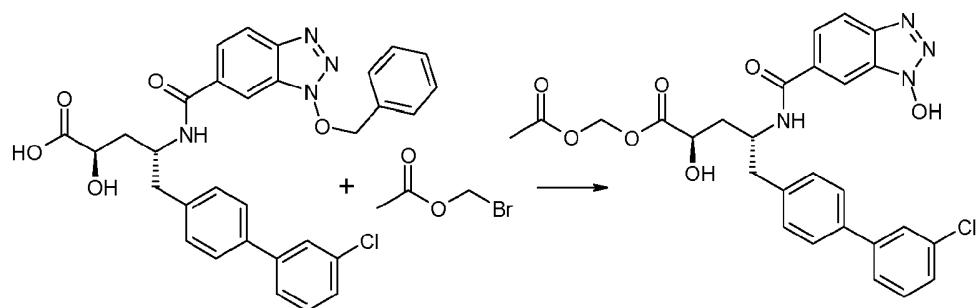
um sólido branco. MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₃₁H₂₇ClN₄O₅, 571,17; encontrada 571.

EXEMPLO 1J: Éster Benzílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Foi adicionado HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (270 μ L, 1,0 mmol) a uma solução de ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]-pentanoico (130 mg, 270 μ mol) em álcool benzílico (559 μ L, 5,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada, a 60 °C, durante 15 minutos. A mistura foi purificada por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18 utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado (16,0 mg, pureza 99,2%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₃₁H₂₇ClN₄O₅, 571,17; encontrada 571,1.

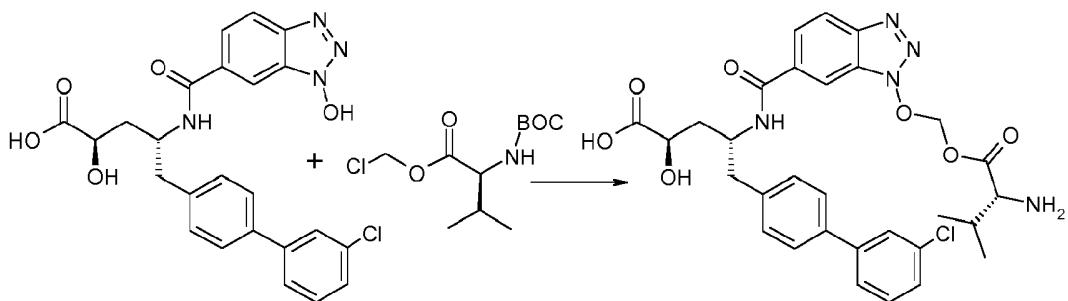
EXEMPLO 1K: Éster Acetoximetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Foram adicionados acetato de bromometilo (6,7 μL , 68,3 μmol) e Et_2O (11,7 μL , 84 μmol) a uma solução de ácido (2R,4R)-4-[(3-benziloxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 52,5 μmol) em acetona (1,0 mL, 13,6 mmol) e a mistura resultante foi agitada, a 45 °C, durante 1 hora. Foi adicionada uma gota de AcOH para neutralizar a reação e a mistura foi concentrada para produzir um líquido amarelo transparente. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 40-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir um sólido branco. O sólido foi dissolvido em THF (1,0 mL, 12,3 mmol) e foi adicionado Pd a 10%/C, 50% húmido (carga de 0,45 mmol/g; 5,8 mg, 2,6 μmol) à solução, a qual foi agitada sob hidrogénio durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir um líquido incolor transparente. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 à escala preparativa, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (10,0 mg, pureza

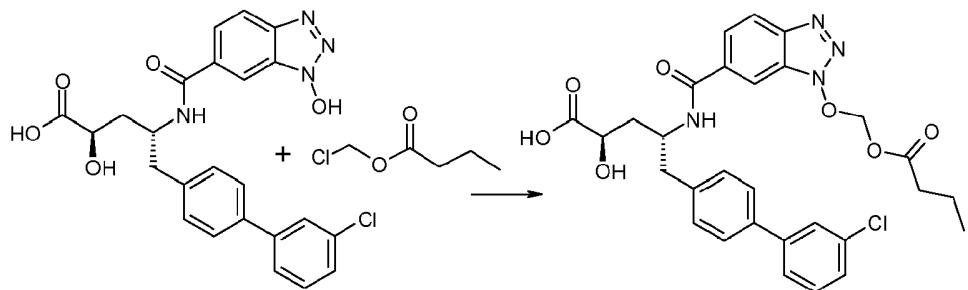
99%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₇H₂₅ClN₄O₇, 553,14; encontrada 553,1.

EXEMPLO 1L: Ácido (2R, 4R)-4-{[3-((R)-2-amino-3-metilbutiriloximetoxi)-3H-benzotriazole-5-carbonil]amino}-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico



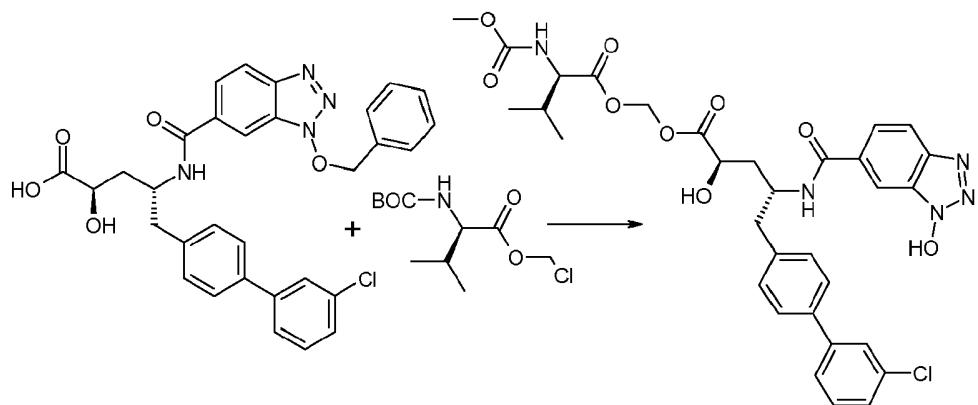
Foi adicionada Et₃N (7,0 μ L, 50 μ mol) a uma solução de ácido [(2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42 μ mol) e éster clorometílico do ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (17,7 mg, 67 μ mol) em acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada num frasquinho vedado, a 65 °C, durante 5 horas. Foi adicionado TFA/DCM 1:1 (0,50 mL, 3,1 mmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, e concentrada para produzir um líquido amarelo transparente. O líquido em bruto foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sal de HCl sólido branco (6,2 mg, pureza 96%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₃₀H₃₂ClN₅O₇, 610,20; encontrada 610,1.

EXEMPLO 1M: Ácido (2R, 4R)-4-[(3-butiriloximetoxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



Foi adicionada Et₃N (7,0 µL, 50 µmol) a uma solução de ácido [(2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico (20,0 mg, 42 µmol) e butirato de clorometilo (8,3 µL, 67 µmol) em acetona (1,3 mL, 17,2 mmol), e a mistura resultante foi agitada num frasquinho vedado, a 65 °C, durante 5 horas. A mistura foi em seguida concentrada para produzir um líquido amarelo. O líquido em bruto foi purificado por HPLC preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (3,3 mg, pureza 94%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₉H₂₉ClN₄O₇, 581,17; encontrada 581,1.

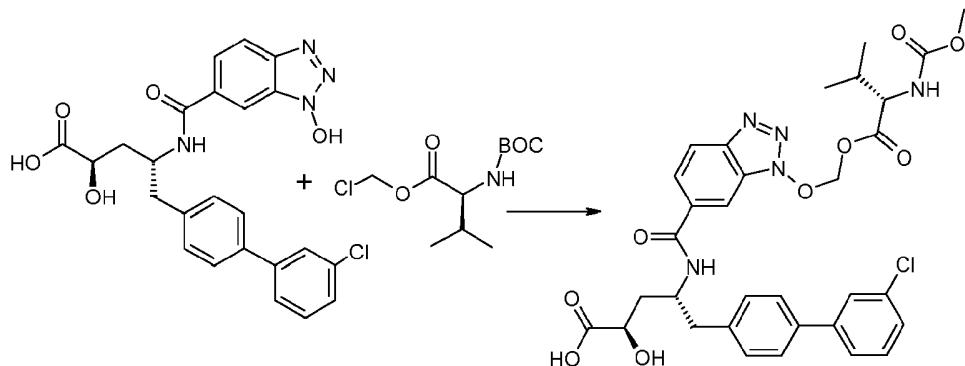
EXEMPLO 1N: Éster (R)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Foram adicionados éster clorometílico do ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18,1 mg, 68,3 µmol) e Et₃N (11,7 µL, 84 µmol) a uma solução de ácido (2*R*, 4*R*)-4-[(3-benziloxi-3*H*-benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 52,5 µmol) em acetona (1,00 mL, 13,6 mmol) e agitada, a 60 °C, durante 3 horas. A mistura foi concentrada para produzir um líquido amarelo, que foi combinado com TFA/DCM 1:1 (1,0 mL, 6,2 mmol) e agitado à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido em bruto resultante foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir um sólido branco. O sólido foi dissolvido em DCM (0,5 mL, 7,8 mmol) a 0 °C. Foi adicionado cloroformato de metilo (6,1 µL, 78,8 µmol), seguido de Et₃N (18,3 µL, 131 µmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Foi adicionada uma gota de ACOH para neutralizar a reação e a mistura foi concentrada para produzir um líquido

amarelo transparente. O líquido em bruto foi combinado com Pd a 10%/C, 50% húmido (0,45 mmol/g de carga; 5,8 mg, 2,6 µmol) e agitado sob hidrogénio, durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir um líquido amarelo transparente. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 à escala preparativa, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sal de TFA sólido branco (7,5 mg, 99% pureza). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₃₂H₃₄ClN₅O₉, 668,20; encontrada 668,1.

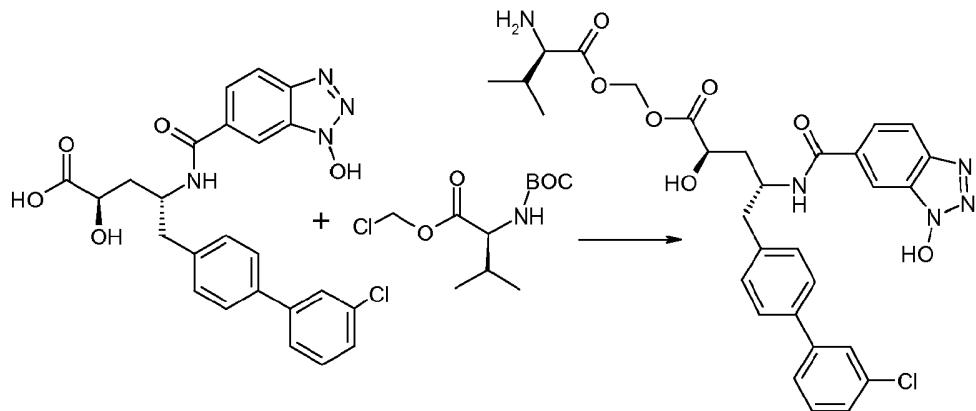
EXEMPLO 10: Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[3-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetoxi)-3H-benzotriazole-5-carbonil]amino}pentanoico



Foi adicionada Et₃N (7,0 µL, 50 µmol) a uma solução de ácido [(2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[3-hidroxi-3H-benzotriazole-5-carbonil]amino]pentanoico (20,0 mg, 42 µmol) e éster clorometílico do 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 num frasquinho vedado, a

65 °C, durante 5 horas. A mistura foi, em seguida, concentrada para produzir um líquido amarelo. Foi adicionado cloroformato de metilo (4,8 mL, 62 µmol) a uma solução do líquido amarelo e Et₃N (11,6 µL, 83 µmol) em DCM (0,5 mL, 7,8 mmol), a 0 °C, e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido incolor transparente resultante foi purificado por HPLC à escala preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA para produzir o composto em epígrafe como um sal de TFA sólido branco (5,1 mg, pureza 99%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₃₂H₃₄ClN₅O₉, 668,20; encontrada 668.

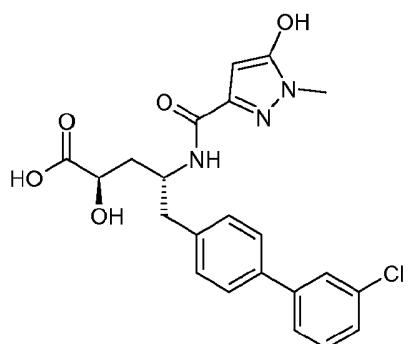
EXEMPLO 1P: Éster (*R*)-2-amino-3-metilbutiriloximetílico do Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-3*H*-benzotriazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Foram adicionados éster clorometílico do ácido (*S*)-2-*t*-Butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18,1 mg, 68,3 µmol) e Et₃N (11,7 µL, 84 µmol) a uma solução de ácido (2*R*,4*R*)-4-[(3-benziloxi-3*H*-benzotriazole-5-carbonil)amino]-5-

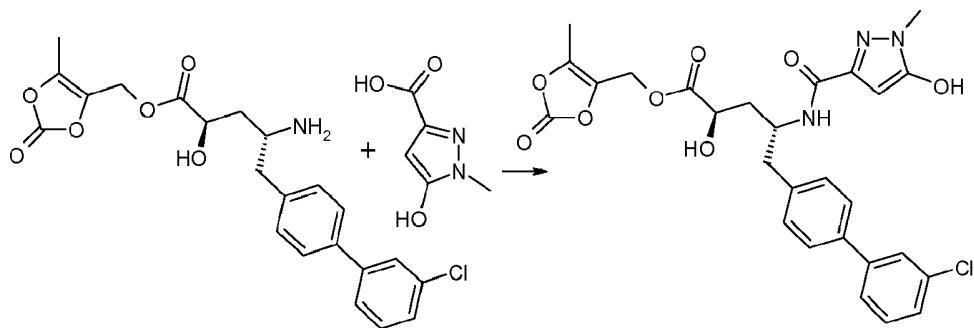
(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 52,5 µmol) em acetona (1,00 mL, 13,6 mmol) e agitada a 60 °C durante 3 horas. A mistura foi concentrada para produzir um líquido amarelo, que foi combinado com TFA/DCM 1:1 (1,0 mL, 6,2 mmol) e agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o líquido em bruto resultante foi purificado (cromatografia em coluna C18, coluna de 55 g, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir um sólido branco. O sólido foi dissolvido em THF (1,0 mL) e foi adicionado Pd a 10%/C, 50% húmido (0,45 mmol/g de carga; 5,8 mg, 2,6 µmol) à solução, que foi agitada sob hidrogénio durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir um líquido amarelo transparente. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 à escala preparativa, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epigrafe como um sal de TFA sólido branco (6,5 mg, pureza 98%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₃₀H₃₂ClN₅O₇, 610,20; encontrada 610,1.

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



Ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carboxílico (19,6 mg, 138 µmol) foi combinado com HCTU (56,9 mg, 138 µmol) em DMF. A mistura foi agitada, durante 10 minutos, à temperatura ambiente, antes da adição de DIPEA (72 µL, 413 µmol) e éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante foi agitada, de um dia para o outro, à temperatura ambiente. Foi adicionado EtoH (402 µL, 6,9 mmol) e LiOH 1 M em água (1,1 mL, 1,1 mmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (6,4 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₂H₂₂ClN₃O₅, 444,12; encontrada 444,4.

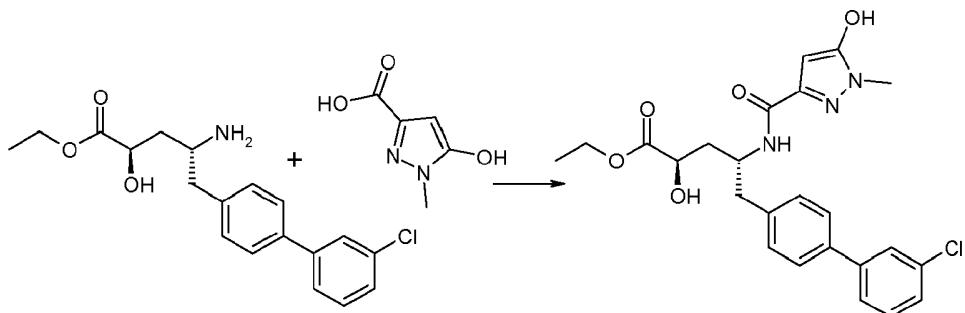
EXEMPLO 2B: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico do Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-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, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Foram adicionados DIPEA (19 µL, 0,1 mmol) e éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico do ácido (2R,4R)-4-amino-

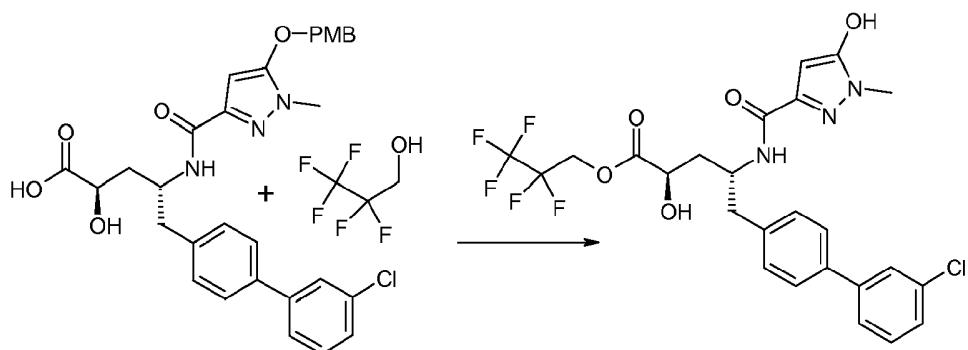
5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (15,4 mg, 36 µmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (7 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₇H₂₆ClN₃O₈, 556,14; encontrada 556,1.

EXEMPLO 2C: Éster Etílico do Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Ácido 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazole-3-carboxílico (122 mg, 862 µmol) e HATU (361 mg, 949 µmol) foram combinados em DMF (1,0 mL, 13 mmol), e agitados durante 10 minutos. Foram adicionados éster etílico do ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 86 µmol) e DIPEA (165 µL, 949 µmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura foi em seguida concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 50% de AcOH-água (1,5 mL), filtrado, purificado por HPLC preparativa de fase inversa, e liofilizado para produzir o composto em epígrafe (11,1 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₄H₂₆ClN₃O₅, 472,16; encontrada 472,2.

EXEMPLO 2D: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico do Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico

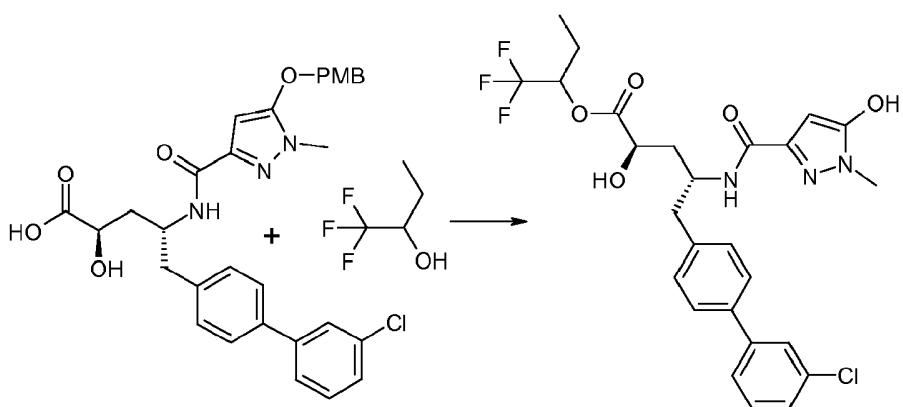


Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil]amino}pentanoico (28,0 mg, 49,6 µmol) foi combinado com HOBt (40,2 mg, 298 µmol) e EDC (53 µL, 0,3 mmol) em DCM (0,4 mL, 6 mmol). A solução resultante foi agitada, durante 15 minutos, antes da adição de 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (39,6 µL, 397 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, e a reação monitorizada para a conversão total. Após 4 horas, a mistura foi concentrada por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado (coluna de fase inversa).

O resíduo foi dissolvido em AcOEt (842 µL, 8,6 mmol) e foi adicionado Pd a 10%/C, 50% húmido (0,45 mmol/g de carga; 31,9 mg, 14 µmol). A mistura resultante foi agitada sob hidrogénio durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o

composto em epígrafe (4,9 mg, pureza 100%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₃ClF₅N₃O₅, 576,12; encontrada 576,1

EXEMPLO 2E: Éster 1-trifluorometilpropílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico

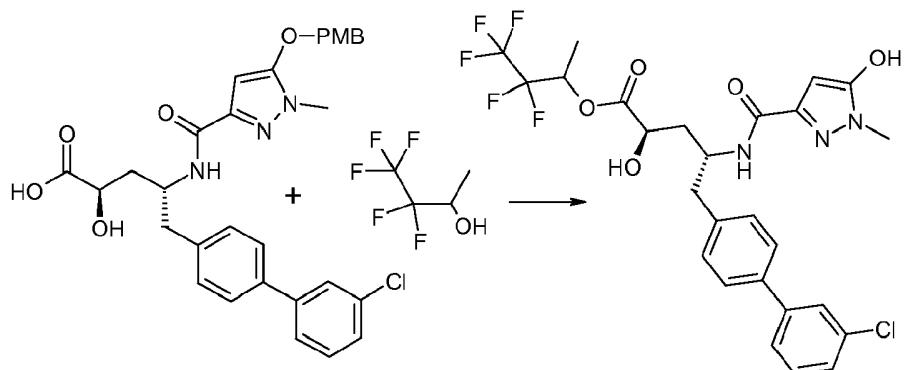


Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil]amino}pentanoico (28,0 mg, 49,6 μ mol) foi combinado com HOBr (40,2 mg, 298 μ mol) e EDC (53 μ L, 0,3 mmol) em DCM (0,4 mL, 6 mmol). A solução resultante foi agitada durante 15 minutos, antes da adição de 1,1,1-trifluoro-2-butanol (50,9 mg, 397 μ mol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, e a reação monitorizada para a conversão total. Após 4 horas, a mistura foi concentrada por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado (coluna de fase inversa).

O resíduo foi dissolvido em AcOEt (842 μ L, 8,6 mmol) e foi adicionado Pd a 10%/C, 50% húmido (0,45 mmol/g de carga; 31,9 mg, 14 μ mol). A mistura resultante foi agitada sob hidrogénio durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o

resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (1,3 mg, pureza 99%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₆H₂₇ClF₃N₃O₅, 554,16; encontrada 554,1.

EXEMPLO 2F: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-metilpropílico do Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico

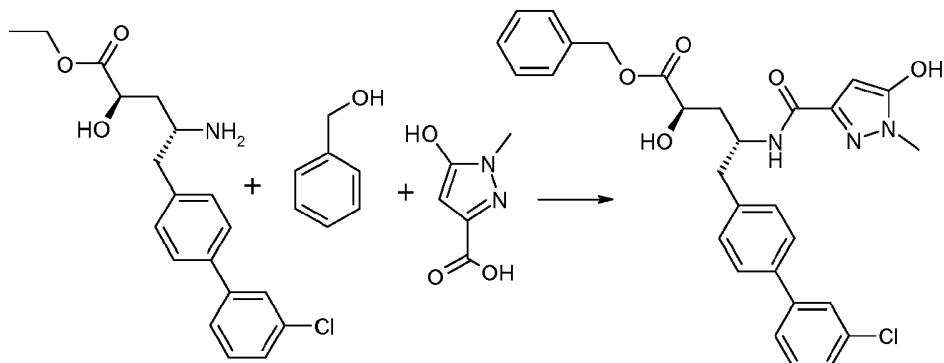


Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-(4-metoxibenziloxi)-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico (28,0 mg, 49,6 μ mol) foi combinado com HOBt (40,2 mg, 298 μ mol) e EDC (53 μ L, 0,3 mmol) em DCM (0,4 mL, 6 mmol). A solução resultante foi agitada, durante 15 minutos, antes da adição de 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanol (65,2 mg, 397 μ mol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, e a reação monitorizada para a conversão total. Após 4 horas, a mistura foi concentrada por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado (coluna de fase inversa).

O resíduo foi dissolvido em AcOEt (842 μ L, 8,6 mmol) e foi adicionado Pd a 10%/C, 50% húmido (0,45 mmol/g de carga; 31,9 mg, 14 μ mol). A mistura resultante foi agitada sob

hidrogénio durante 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (1,8 mg, pureza 98%). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₆H₂₅ClF₅N₃O₅, 590,14; encontrada 590,1.

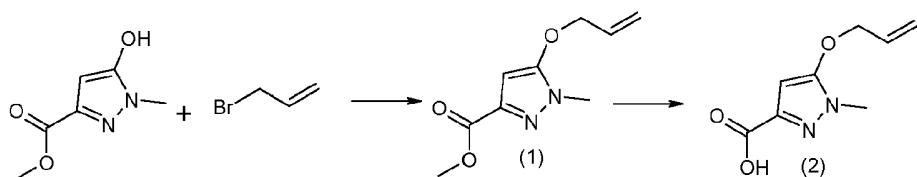
EXEMPLO 2G: Éster Benzílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Uma mistura de éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150,0 mg, 431 µmol), álcool benzílico (446,2 µL, 4,3 mmol) e HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (431 µL, 1,7 mmol) foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro, em seguida a 50 °C durante 1 hora. A mistura foi, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. Ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carboxílico (30,6 mg, 216 µmol) e HATU (98,4 mg, 259 µmol) foram agitados em DMF (0,5 mL, 5 mmol) durante 10 minutos, em seguida, adicionados à mistura concentrada, juntamente com DIPEA (113 µL, 647 µmol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50% de AcOH-água (5 mL), filtrado e purificado por HPLC

preparativa de fase inversa para produzir o composto em epígrafe (81,4 mg).

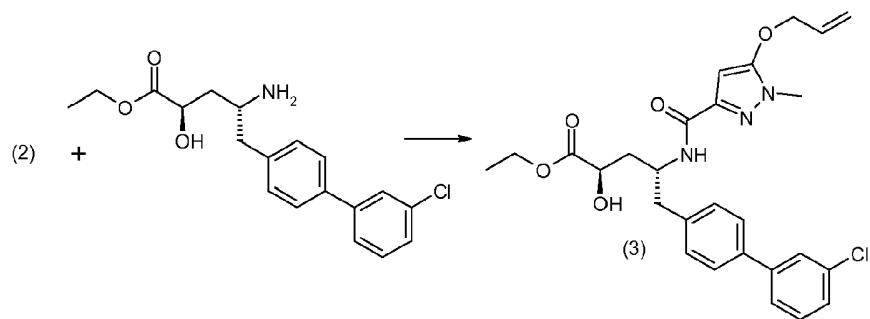
EXEMPLO 2H: Éster butiriloximetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



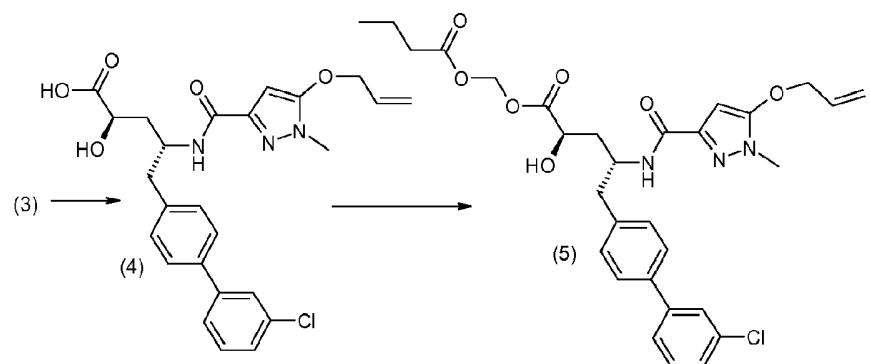
A uma solução de éster metílico do ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carboxílico (3 g, 19,2 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado K₂CO₃ (2,7 g, 19,2 mmol), à temperatura ambiente. Após 10 min, foi adicionado brometo de alilo (2,3 g, 19,2 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionada água (150 mL), a mistura foi extraída com AcOEt (3x50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (50 mL) e secas sobre Na₂SO₄ anidro. A solução foi então evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (sílica gel: malha 200-300, eluída com PE:AcOEt = 10:1 a 5:1 a 1:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (3 g). LC-MS: 197 [M+H]⁺.

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, à temperatura ambiente, durante 1 hora, em seguida, concentrada *in vacuo*. Foi adicionada água (20 mL) ao resíduo e a mistura foi lavada com AcOEt (20 mL). A camada aquosa foi acidificada com HCl aquoso 1 N até pH=3 e

extraída com AcOEt (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (30 mL) e secas sobre Na₂SO₄ anidro. A solução foi então evaporada para produzir o Composto 2 como um sólido branco (2,3 g). LC-MS: 183 [M+H]⁺.

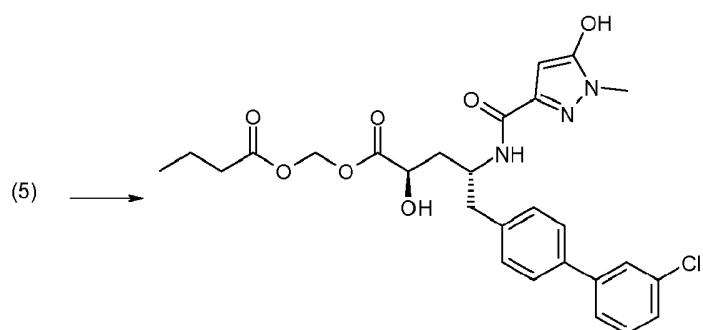


A uma solução de éster etílico do ácido (2*R*, 4*R*)-4-amino-2-hidroxi-5-(3'-metilbifenil-4-il)pentanoico (13 g, 7,1 mmol) e Composto 2 (2,7 g, 7,1 mmol) em DMF (30 mL) foram adicionados PyBOP (3,7 g, 7,1 mmol) e DIPEA (1,8 g, 14,2 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionada água (200 mL), a mistura foi extraída com AcOEt (3x100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (100 mL) e secas sobre Na₂SO₄ anidro. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (sílica gel: malha 200-300; eluída com PE:AcOEt=10:1 a 5:1 a 1:1) para produzir o Composto 3 como um sólido amarelo-claro (2,4 g). LC-MS: 512 [M+H]⁺.



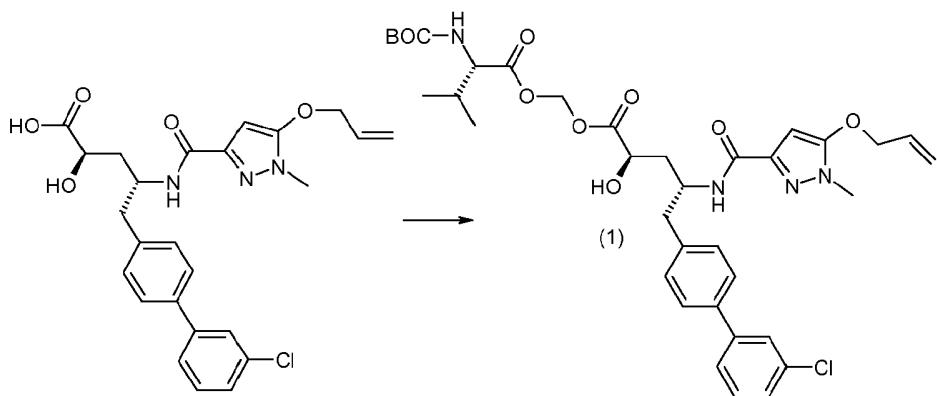
A uma solução de Composto 3 (2,4 g, 4,7 mmol) em THF (20 mL) e água (10 mL) foi adicionado LiOH (169 mg, 7 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi concentrada, foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi lavada com AcOEt (2x20 mL). A camada aquosa foi acidificada com HCl aquoso 1 N até pH=3 e extraída com AcOEt (3x50 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 produzir o Composto 4 como um sólido amarelo (2 g). LC-MS: 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 clorometilo (2 mL) foi agitada a 50 °C durante 5 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (20 mL) e extraída com AcOEt (2x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (40 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, concentradas e purificadas por cromatografia sobre sílica gel (sílica gel: malha 200-300; eluição com PE:AcOEt desde 5:1 a 2:1) para produzir o Composto 5 como um sólido amarelo-claro (200 mg). LC-MS: 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



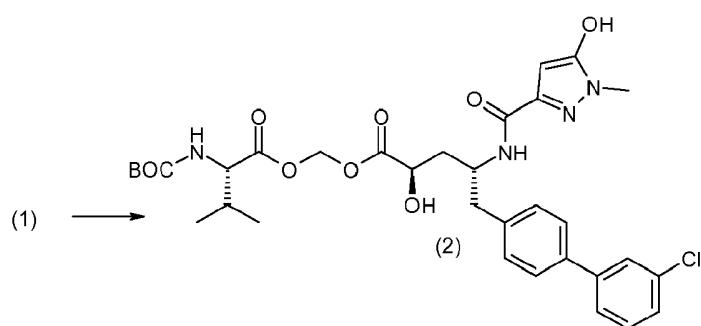
A uma solução de Composto 5 (140 mg, 240 µmol) em DCM (5 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 70 µmol), Et₃SiH (83 mg, 720 µmol) e AcOH (43 mg, 720 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 150x21,2 mm, 5 µ; MeCN-H₂O (0,1% de TFA) desde 60% a 80%] para produzir o composto em epígrafe como um óleo amarelo (20 mg). LC-MS: 544 [M+H]⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 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 do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico

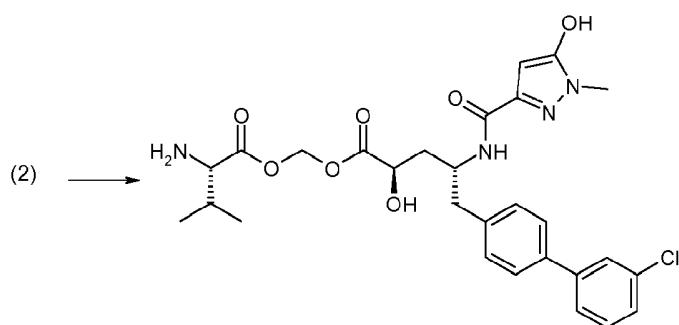


Uma suspensão de ácido (2R, 4R)-4-[(5-aliloxi-1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-pentanoico (400 mg, 830 µmol), NaI (248 mg, 1,7 mmol) e lutidina (173 mg, 1,7 mmol) em éster clorometílico do ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (2 mL) foi agitada, a 50 °C, durante 2 horas. Depois de arrefecer até à temperatura

ambiente, a mistura foi diluída com água (20 mL) e extraída com AcOEt (2x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (40 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, concentradas e purificadas por cromatografia sobre sílica gel (sílica gel: malha 200-300; eluição com PE:AcOEt desde 5:1 a 2:1) para produzir o Composto 1 como um sólido amarelo-claro (290 mg). LC-MS: 713 [M+H]⁺.

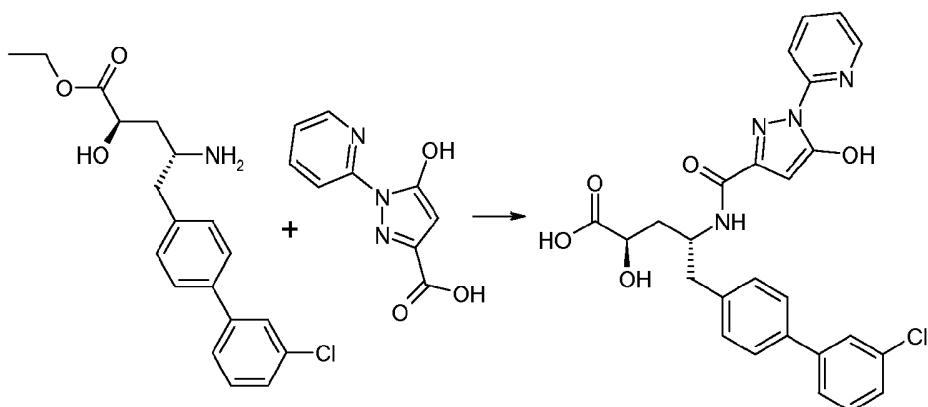


A uma solução de Composto 1 (290 mg, 0,4 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 60 µmol) e ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (312 mg, 2 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas e concentrada. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (30 mL), lavado com NaHCO₃ a 5% (2x15 mL), seco sobre Na₂SO₄ anidro e concentrado para produzir o Composto 2 em bruto como um sólido castanho (220 mg). LC-MS: 673 [M+H]⁺.



A uma solução de HCl 1 M (g) em dioxano (5 mL) foi adicionado o Composto 2 (220 mg, 330 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa [Daisogel-C18, 150x21,2 mm, 5 µ; MeCN-H₂O (0,1% de TFA) desde 35% a 45%] para produzir o composto em epígrafe como um sólido amarelo (100 mg). LC-MS: 573 [M+H]⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 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, 2 H), 3,58 (s, 3H), 3,99-4,01 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1 H), 4,23-4,25 (m, 1 H), 5,84 (dd, 2 H), 7,28-7,47 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,55 (l, 2 H).

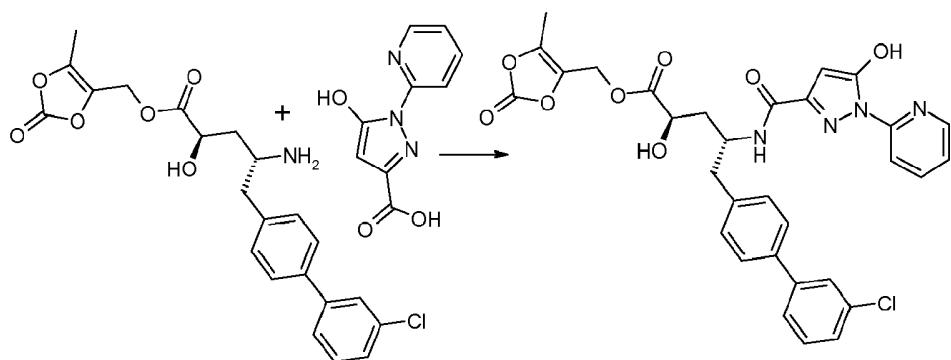
EXEMPLO 3A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-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, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Foram adicionados éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-

clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (100 mg, 0,3 mmol) e DIPEA (150 μ L, 862 μ mol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. A reação foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOH e foi adicionada uma solução de LiOH 1 M em água (1,4 mL, 1,4 mmol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora, em seguida, evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (85 mg). MS m/z [M+H] $^+$ calculada para C₂₆H₂₃ClN₄O₅, 507,14; encontrada 507,1.

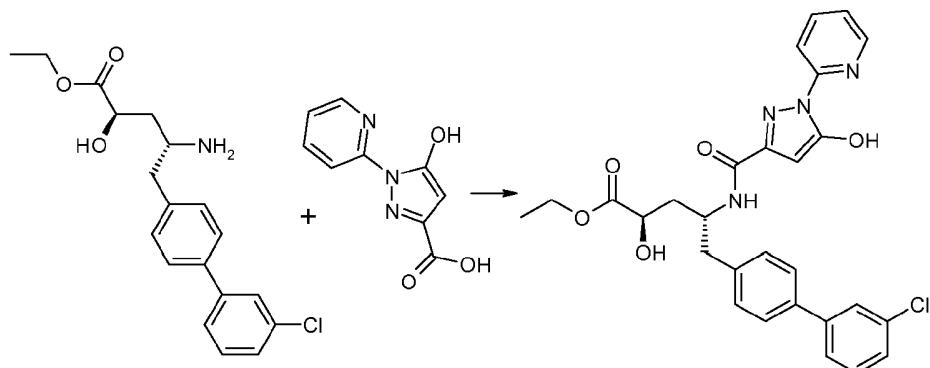
EXEMPLO 3B: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carboxílico (8,1 mg, 39 μ mol) e HCTU (16,2 mg, 39 μ mol) foram combinados em DMF (166 μ L, 2,1 mmol) e agitados, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Foram adicionados DIPEA (19 μ L, 0,1 mmol) e éster 5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (15,4 mg, 36 μ mol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura

ambiente, durante 30 minutos. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (18 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₃₁H₂₇ClN₄O₈, 619,15; encontrada 619,1.

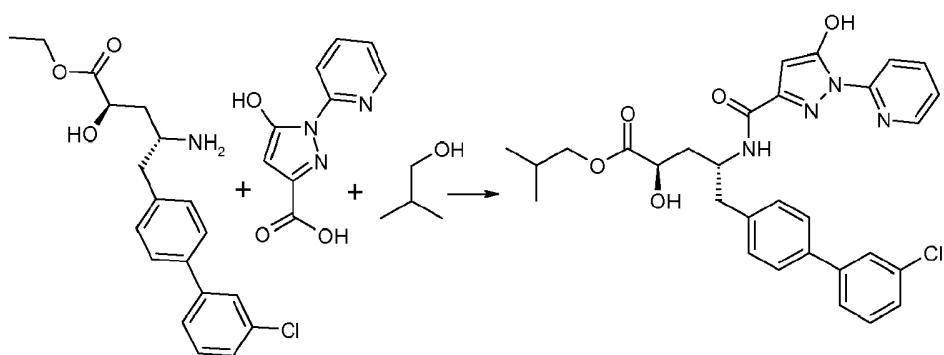
EXEMPLO 3C: Éster Etílico do Ácido (2*R*, 4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1*H*-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1*H*-pirazole-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,) durante 10 minutos. Foram adicionados éster etílico do ácido (2*R*, 4*R*)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (40,0 mg, 115 µmol) e DIPEA (60,1 µL, 345 µmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. A mistura foi, em seguida, concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em AcOEt (20 mL), e a camada orgânica foi lavada com água (2x5 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada. Metade do resíduo foi dissolvida em 50% de AcOH-água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase inversa para produzir o

composto em epígrafe como um sal de TFA (6,1 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₈H₂₇ClN₄O₅, 535,17; encontrada 535,4.

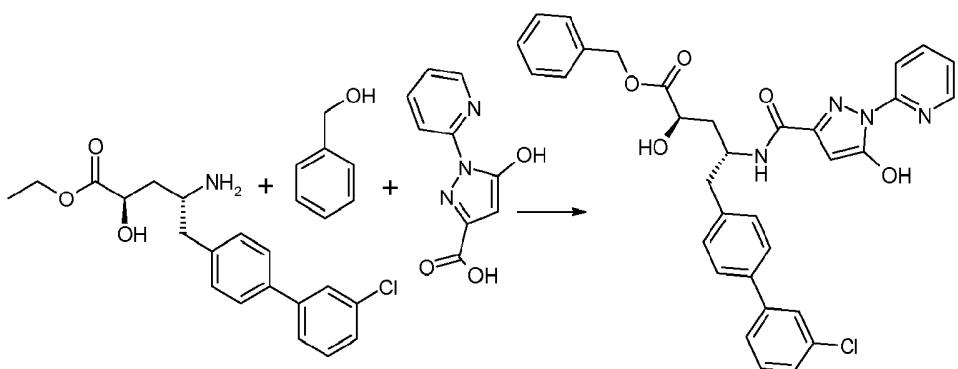
EXEMPLO 3D: Éster Isobutílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-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) durante 10 minutos. Foram adicionados éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (40,0 mg, 115 µmol) e DIPEA (60,1 µL, 345 µmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. A mistura foi, em seguida, concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em AcOEt (20 mL), e a camada orgânica foi lavada com água (2x5 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada. Metade do resíduo foi combinada com álcool isobutílico (0,5 mL, 5 mmol), e HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (115 µL, 460 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro, concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em 50% de AcOH-água (1,5 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa de fase

inversa para produzir o composto em epígrafe como um sal de TFA (9,1 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₃₀H₃₁ClN₄O₅, 563,20; encontrada 563,4.

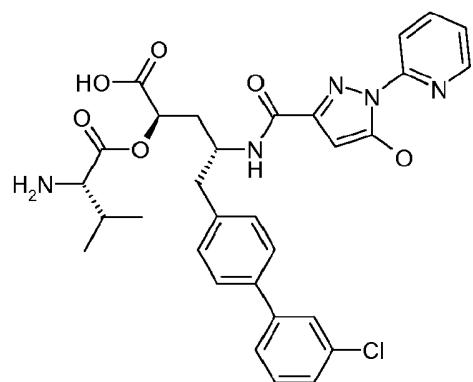
EXEMPLO 3E: Éster Benzílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



Uma mistura de éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (150,0 mg, 431 µmol), álcool benzílico (446,2 µL, 4,3 mmol) e HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (431 µL, 1,7 mmol) foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro, em seguida, a 50 °C, durante 1 hora. A mistura foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. Ácido 5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carboxílico (44,2 mg, 216 µmol) e HATU (98,4 mg, 259 µmol) foram agitados em DMF (0,5 mL, 5 mmol) durante 10 minutos, em seguida, adicionados à mistura concentrada, juntamente com DIPEA (113 µL, 647 µmol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 50% de AcOH-água (5 mL), filtrado e purificado por HPLC

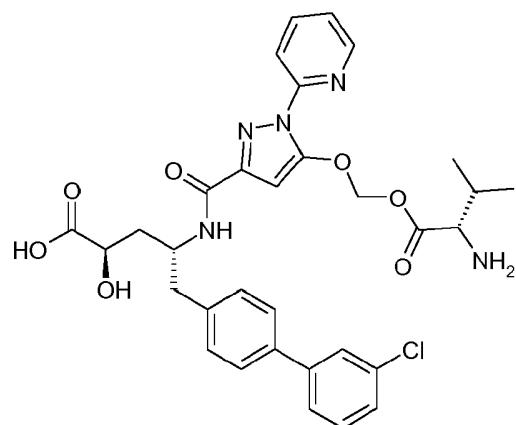
preparativa de fase inversa para produzir o composto em epígrafe (19,5 mg).

EXEMPLO 3F: Ácido (2R, 4R)-2-((S)-2-amino-3-metilbutiriloxi)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)amino]pentanoico



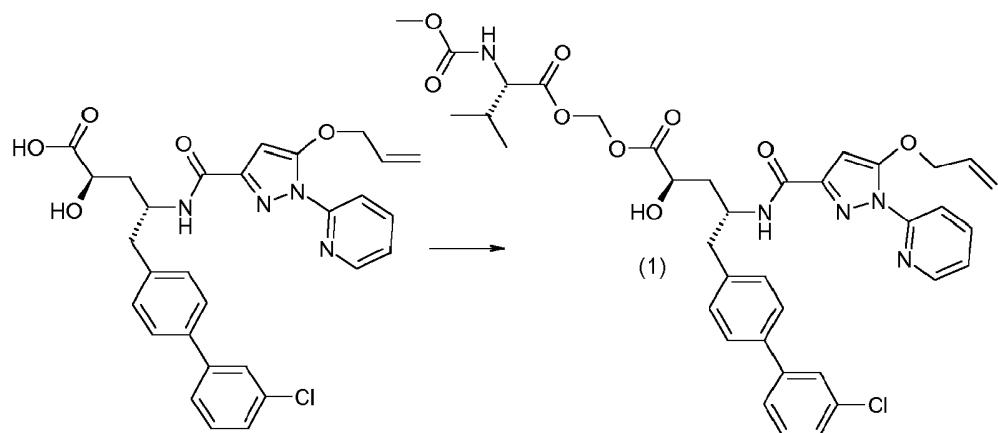
Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 3G: Ácido $(2R, 4R)-4-\{(5-(S)-2-amino-3-$
metilbutiriloximetoxi)-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-
carbonil]amino\}-5-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico

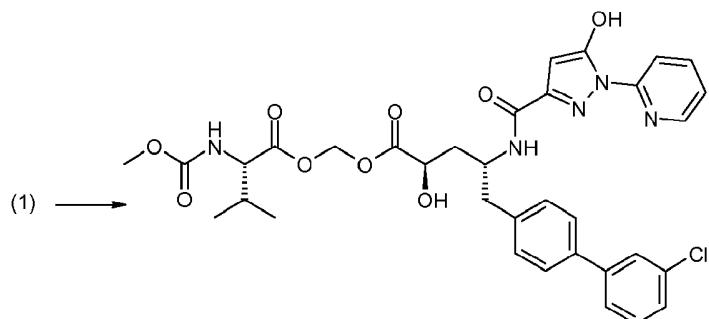


Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 3H: Éster $(S)-2\text{-metoxicarbonilamino-3-}$
metilbutiriloximetílico do Ácido $(2R, 4R)-5-(3'\text{-clorobifenil-4-}$
il)-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-
carbonil]amino]pentanoico



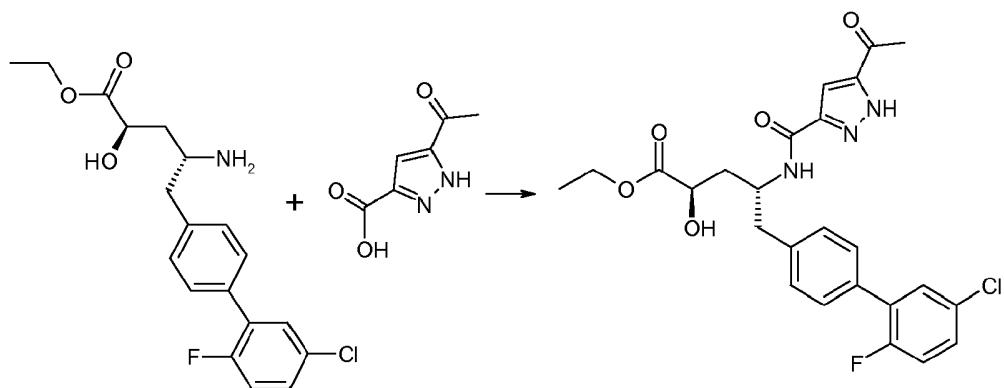
A uma solução de ácido (*2R,4R*)-4-[(5-aliloxi-1-piridin-2-il-1H-pirazole-3-carbonil)-amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (220 mg, 0,4 mmol) e éster clorometílico do ácido ((*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (180 mg, 0,8 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada 2,6-lutidina (130 mg, 1,2 mmol) e NaI (60 mg, 0,4 mmol). Depois de agitar, à temperatura ambiente, durante 24 horas, a mistura foi diluída com água (20 mL) e extraída com AcOEt (2x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x70 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas concentradas e purificadas por TLC preparativa (PE:AcOEt=1:1) para produzir o Composto 1 como um sólido amarelo (160 mg). LC-MS: 734 [M+H]⁺.



Uma mistura de Composto 1 (140 mg, 190 µmol), Et₃SiH (88 mg, 760 µmol), Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 20 µmol) e ACOH (22 mg, 0,38 mmol) em DCM (2 mL) foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Gemini-C18 150x21,2 mm, 5µ; MeCN-H₂O (0,1% de TFA); desde 50% a 70%) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (15 mg). LC-MS: 694 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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

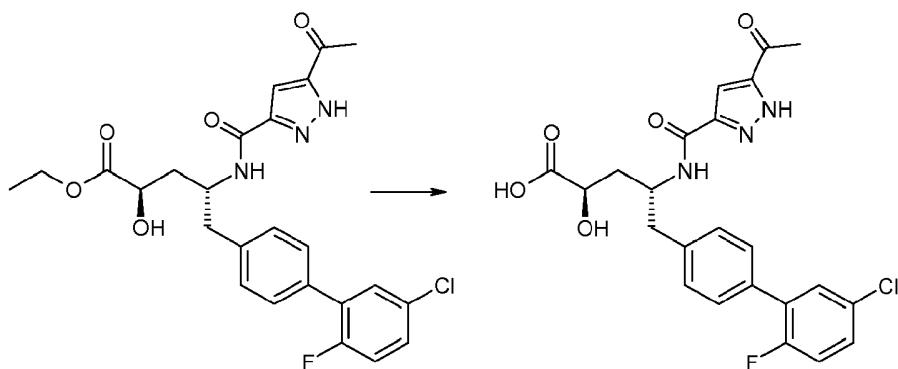
(d, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,20 (dd, $J=12,5, 7,1$ Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 0,90 (dd, $J=10,8, 6,9$ Hz, 6H).

EXEMPLO 4A: Éster Etílico do Ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



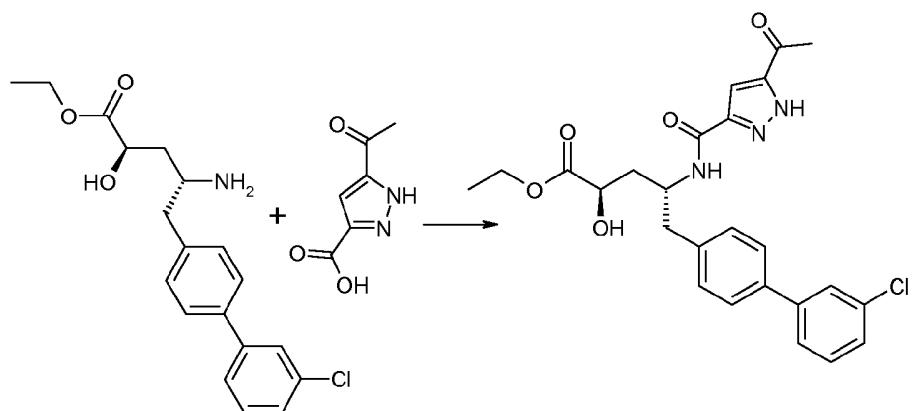
A uma solução, mantida sob agitação, de ácido 3-acetil-1H-pirazole-5-carboxílico (50,9 mg, 330 μ mol), HATU (125 mg, 330 μ mol) e DIPEA (104 μ L, 0,6 mmol) em DMF (0,6 mL, 7,7 mmol), foi adicionado éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (110 mg, 300 μ mol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, até a reação estar concluída. A mistura foi diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. Os orgânicos foram secos sobre Na₂SO₄ e o solvente removido. Metade do material foi, em seguida, purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (22 mg) como um sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₅ClFN₃O₅, 502,15; encontrada 502,1.

EXEMPLO 4B: Ácido (2R, 4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



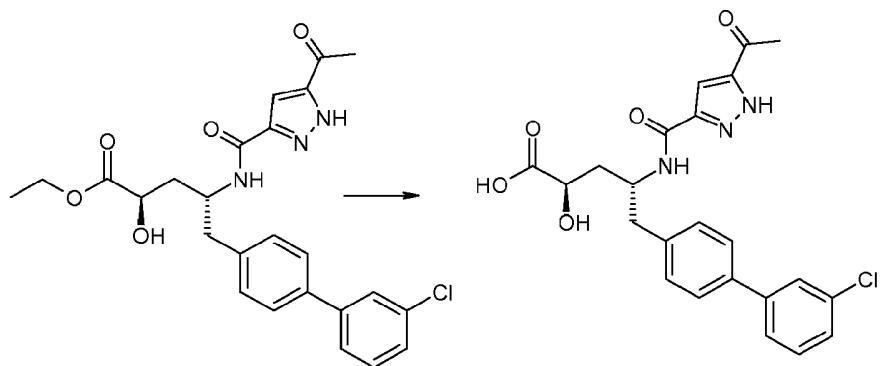
Éster etílico do ácido (2*R*, 4*R*)-4-[(5-acetil-1*H*-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (75 mg, 150 µmol) foi agitado, à temperatura ambiente, com LiOH (10,8 mg, 450 µmol) em água (450 µL, 25 mmol) e EtOH (450 µL, 7,7 mmol), de um dia para o outro. O solvente foi removido e o material remanescente foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (11,6 mg) como um sal de TFA.

EXEMPLO 5A: Éster Etílico do Ácido (2R, 4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



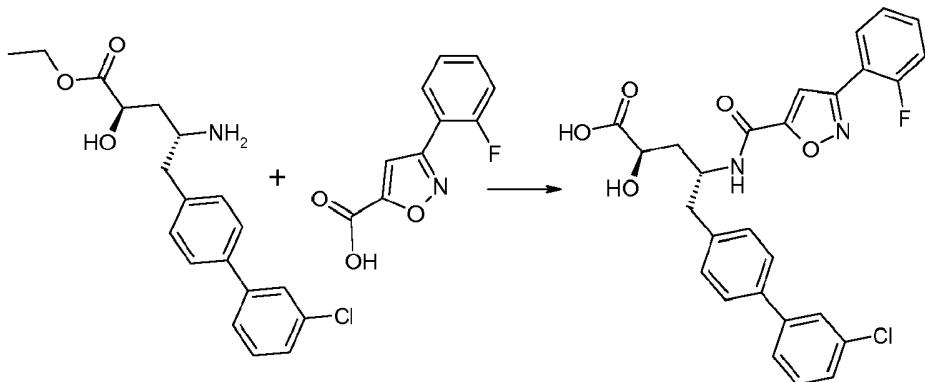
A uma solução, mantida sob agitação, de ácido 3-acetil-1H-pirazole-5-carboxílico (50,9 mg, 330 µmol), HATU (125 mg, 330 µmol) e DIPEA (104 µL, 0,6 mmol) em DMF (0,6 mL, 7,7 mmol), foi adicionado éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (104 mg, 300 µmol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, até a reação estar concluída. A mistura foi diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. Os orgânicos foram secos sobre Na₂SO₄ e o solvente removido. Metade do material foi em seguida purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (20 mg) como um sal de TFA. MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₆ClN₃O₅, 484,16; encontrada 484,1.

EXEMPLO 5B: Ácido (2R, 4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



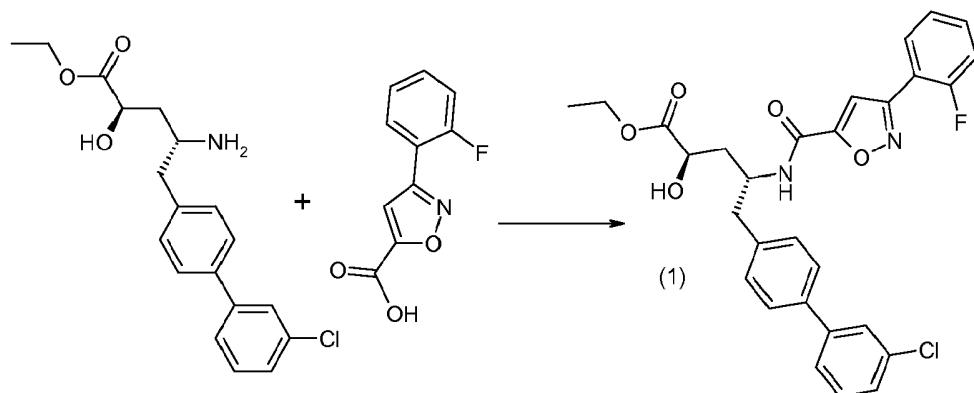
Éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-[(5-acetil-1H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (72 mg, 150 µmol) foi agitado à temperatura ambiente com LiOH (10,8 mg, 450 µmol) em água (450 µL, 25 mmol) e EtOH (450 µL, 7,7 mmol), de um dia para o outro. O solvente foi removido e o material remanescente foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (11,5 mg) como um sal de TFA.

EXEMPLO 6A: Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{ [3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico



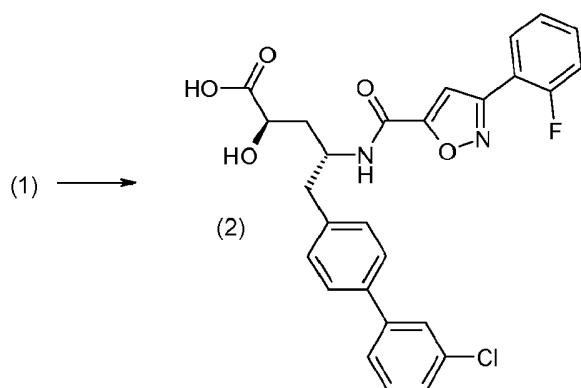
A uma mistura de ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carboxílico (14,3 mg, 69 µmol) e HATU (26,2 mg, 69 µmol) em DMF (0,5 mL, 6 mmol), à temperatura ambiente, foi adicionado éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (20,0 mg, 58 µmol) e DIPEA (20,0 µL, 115 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foram adicionados MeOH (2,0 mL, 49 mmol), água (1,0 mL, 56 mmol) e LiOH mono-hidratado (9,7 mg, 230 µmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Os sólidos resultantes foram filtrados e enxaguados com MeCN e água para produzir o composto em epígrafe (17,1 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₇H₂₂ClFN₂O₅, 509,12; encontrada 509.

EXEMPLO 6B: Éster etoxicarboniloximetílico do Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico

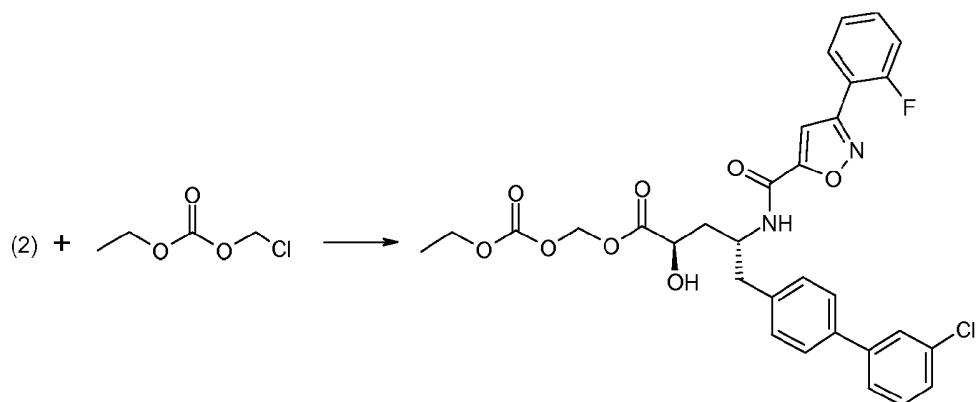


Uma solução de éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 1,5 g, 4 mmol), ácido 3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carboxílico (814 mg, 4 mmol), HOEt (1,1 g, 8 mmol), EDC (1,5 g, 8 mmol) e DIPEA (1,6 g, 12 mmol) em DMF (50 mL) foi agitada, durante 15 horas, à

temperatura ambiente. A reação foi desativada com água (50 mL) e extraída com AcOEt (3x60 mL), e as camadas orgânicas foram recolhidas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt =5:1) para produzir o Composto 1 (1,1 g). LC-MS: 537 [M+H]⁺.

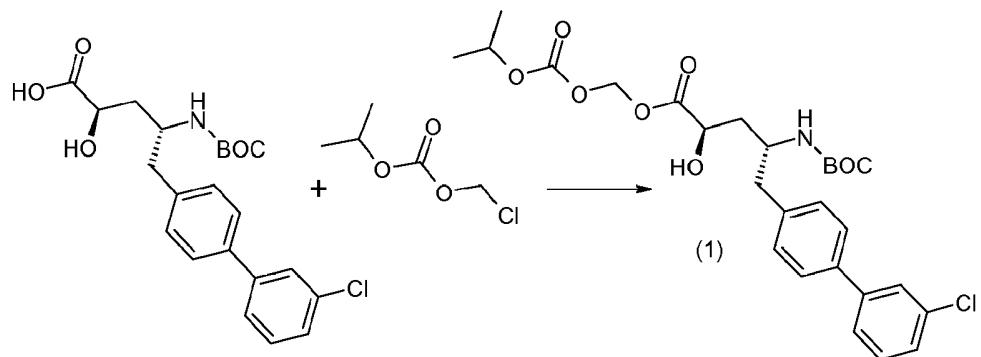


Uma suspensão de Composto 1 (200 mg, 0,37 mmol) e LiOH mono-hidratado (78 mg, 1,9 mmol) em THF/MeOH/H₂O (2:2:1 20 mL) foi agitada, durante 3 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada para remover os solventes orgânicos, e o resíduo foi ajustado a pH 6 com HCl aq. (1 M). A mistura foi filtrada para produzir o Composto 2 como sólido branco (120 mg). LC-MS: 509 [M+H]⁺.



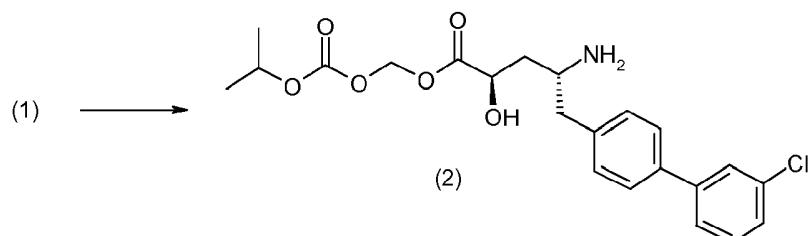
Uma suspensão do Composto 2 (150 mg, 0,3 mmol), carbonato de clorometilo e etilo (84 mg, 0,6 mmol), NaI (15 mg, 0,6 mmol), e piridina (96 mg, 1,2 mmol) em DMF (20 mL) foi agitada, durante 15 horas, a 30 °C. A reação foi desativada com água (15 mL) e extraída com AcOEt (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt=3:1) para produzir o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado (10 mg). LC-MS: 611 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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 (l, 1H), 4,75 (l, 1H), 5,68-5,70 (m, 1H), 5,81-5,83 (m, 1H), 6,88 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 7H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,96-7,99 (t, J=6,8Hz, 1H).

EXEMPLO 6C: Éster isopropoxicarboniloximetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico

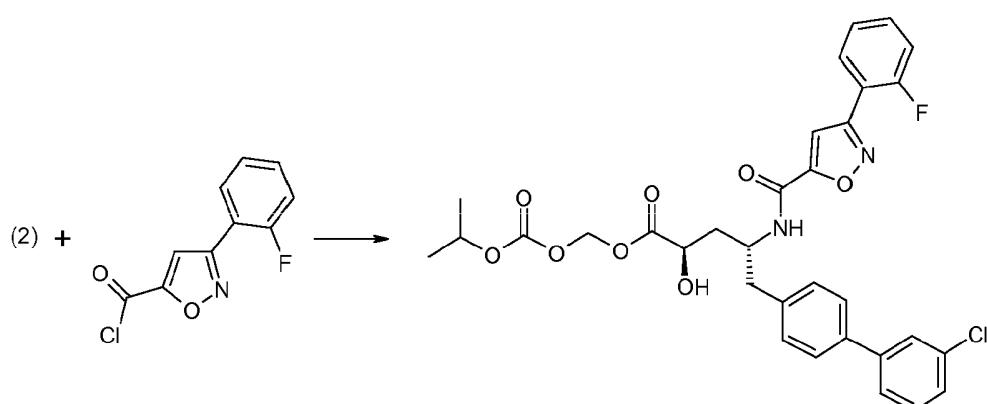


A uma solução, mantida sob agitação, de ácido (2R, 4R)-4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (2,4 g, 5,7 mmol) em DMF (50 mL) foi adicionado carbonato de clorometilo e isopropilo (1,3 g,

8,6 mmol). A esta mistura, foram adicionados NaI (1,71 g, 11,4 mmol) e DIPEA (2,2 g, 17,1 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (100 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3x80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x100 mL) e água (2x100 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt, 15:1~6:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (574 mg). LC-MS: 558 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

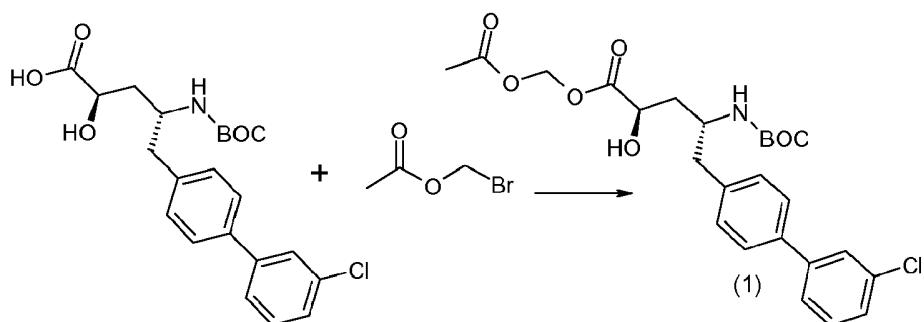


O composto 1 (574 mg, 1,1 mmol) foi dissolvido numa solução de HCl-dioxano (1,4 M, 50 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 8 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL). O precipitado foi recolhido por filtração para produzir o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (300 mg). LC-MS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



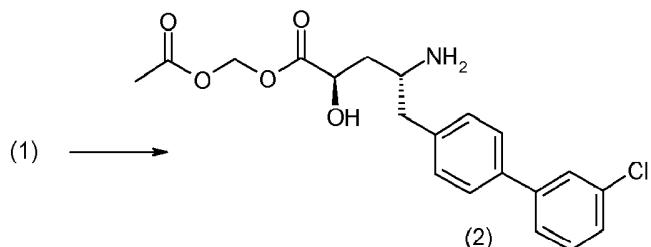
A uma solução de Composto 2 (150 mg, 340 µmol) em DMF (10 mL) foi adicionado cloreto de 3-(2-fluorofenil)-isoxazole-5-carbonilo (79 mg, 380 µmol) e DIPEA (120 µL, 680 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi então extraída com AcOEt (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x50 mL) e água (2x50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi, em seguida, purificado por HPLC preparativa (CAN-H₂O (0,1% de TFA), 75-80) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (60 mg). LC-MS: 625 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (l, 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=6,8Hz, 1H).

EXEMPLO 6D: Éster acetoximetílico do Ácido (2*R*,4*R*)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico

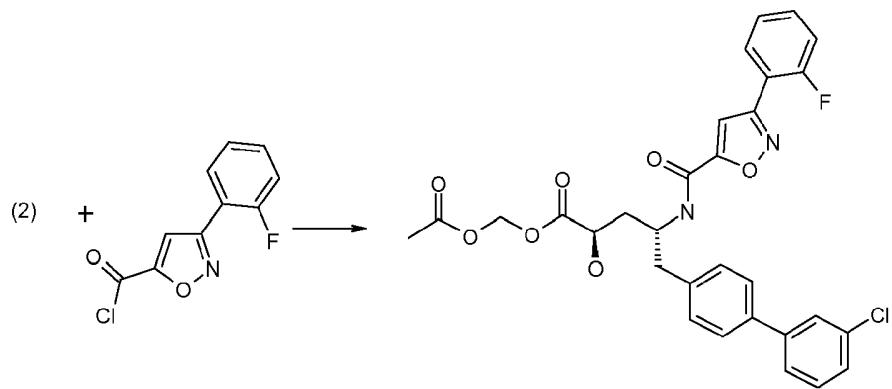


A uma solução, mantida sob agitação, de acetato de bromometilo (977 mg, 6,4 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionada,

gota a gota, uma solução de ácido $(2R, 4R)-4-(t\text{-butoxicarbonilamino})-5-(3'\text{-clorobifenil-4-il})-2\text{-hidroxipentanoico}$ (1,8 g, 4,3 mmol) em DMF (10 mL), à temperatura ambiente. Foi em seguida adicionada piridina (1,5 g, 19,2 mmol) gota a gota e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (150 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3x100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x100 mL) e água (3x100 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt=6:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (570 mg. LC-MS: 436 $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

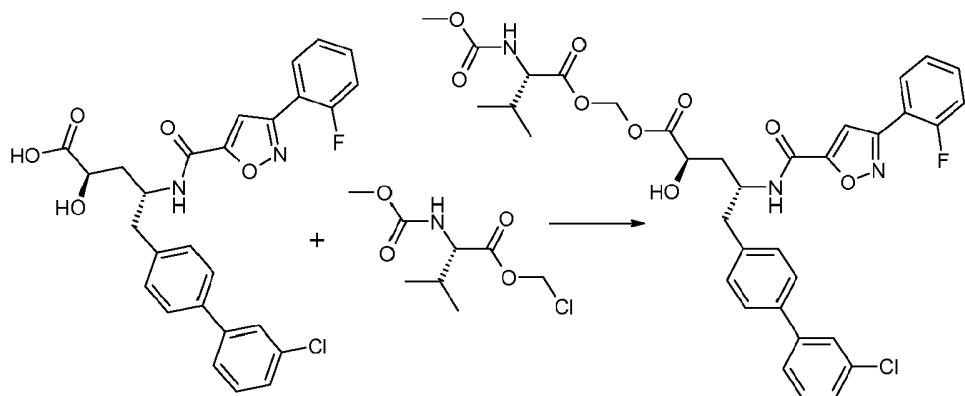


O composto 1 (570 mg, 1,2 mmol) foi dissolvido numa solução de HCl em dioxano (1,4 mol/L, 50 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 8 horas, em seguida, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL). O precipitado foi recolhido por filtração para produzir o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (200 mg). LC-MS: 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



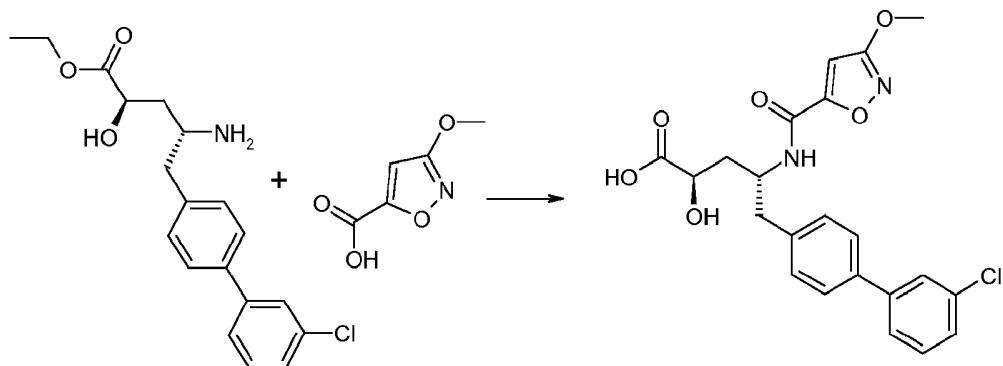
A uma solução de Composto 2 (150 mg, 380 µmol) em THF (10 mL) foi adicionado cloreto de 3-(2-fluorofenil)-isoxazolo-5-carbonilo (79 mg, 380 µmol) e DIPEA (120 µL, 680 µmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi, em seguida, extraída com AcOEt (3x20 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x30 mL) e água (2x30 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi em seguida purificado por HPLC preparativa (CAN-H₂O (0,1% de TFA), 75-80) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (13 mg). LC-MS: 581 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (l, 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 do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico



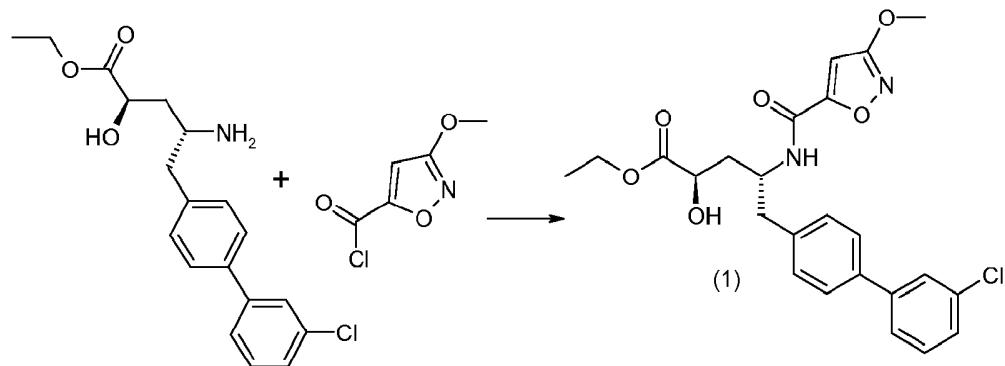
Foi adicionada 2,6-lutidina (96 mg, 0,9 mmol) a uma solução de ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-4-{[3-(2-fluorofenil)isoxazole-5-carbonil]amino}-2-hidroxipentanoico (150 mg, 0,3 mmol), éster clorometílico do ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (134 mg, 0,6 mmol) e NaI (135 mg, 0,9 mmol) em DMF (10 mL). A mistura foi agitada, a 50 °C, de um dia para o outro. Foi adicionada água (20 mL) e a mistura foi extraída com éter etílico (2x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt=4/1~1/2) para produzir o composto em epígrafe como um sólido amarelado (8 mg). LC-MS: 695,9 [M+H]⁺. RMN de ¹H (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 0,92-0,95 (m, 6H), 2,03-2,08 (m, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 4,09 (l, 1H), 4,27-4,28 (m, 1H), 4,87 (l, 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-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazole-5-carbonil)amino]pentanoico

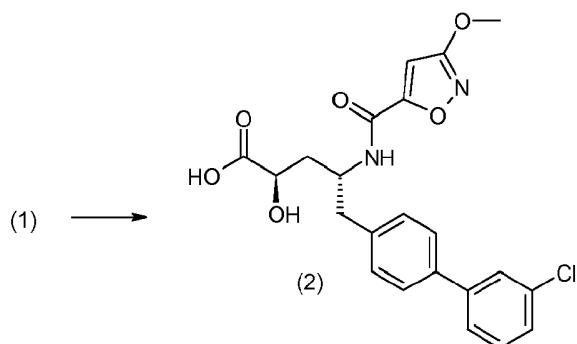


Ácido 3-metoxiisoxazole-5-carboxílico (39,4 mg, 275 µmol) e HCTU (128 mg, 310 µmol) foram combinados em DMF, e agitados durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Foram adicionados DIPEA (72 µL, 413 µmol) e éster etílico do ácido (2R, 4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura foi combinada com EtOH (402 µL, 6,9 mmol) e LiOH 1 M em água (1,1 mL, 1,1 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe. MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₂H₂₁ClN₂O₆, 445,11; encontrada 445,2.

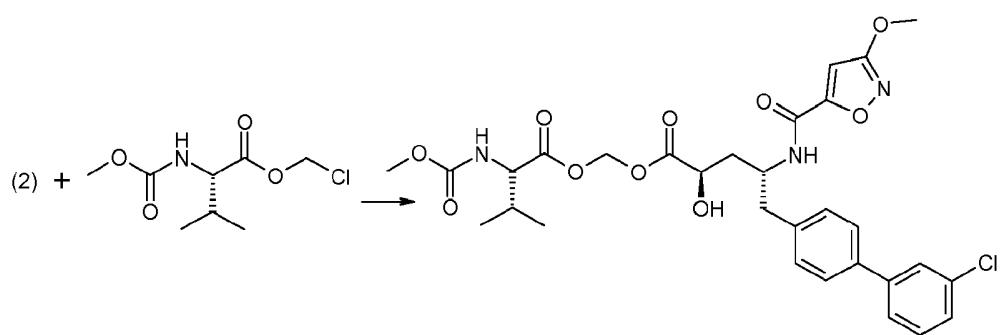
EXEMPLO 7B: Éster 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico do Ácido $(2R, 4R)$ -5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazole-5-carbonil) amino]pentanoico



A uma solução de éster etílico do ácido $(2R, 4R)$ -4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (sal de HCl, 1 g, 2,6 mmol) em THF (30 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de 3-metoxiisoxazole-5-carbonilo (430 mg, 3 mmol) em THF (10 mL) e Et₃N (790 mg, 7,8 mmol) a 0 °C. A solução resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 6 horas, em seguida, concentrada *in vacuo* para produzir um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia (PE:AcOEt = 8:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (0,9 g). LC-MS: 473 [M+H]⁺.

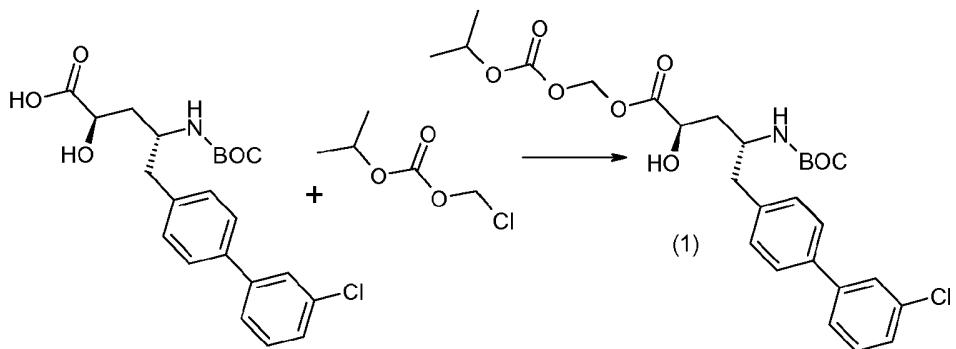


A uma solução de Composto 1 (0,5 g, 1 mmol) em MeOH/THF/H₂O (15 mL/15 mL/3 mL) foi adicionado LiOH (120 mg, 5 mmol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas, em seguida concentrada. O pH da mistura foi ajustado a pH 5 com HCl (1 N, 20 mL). Os sólidos foram filtrados para produzir o Composto 2 como um sólido branco (0,4 g). LC-MS: 445 [M+H]⁺,

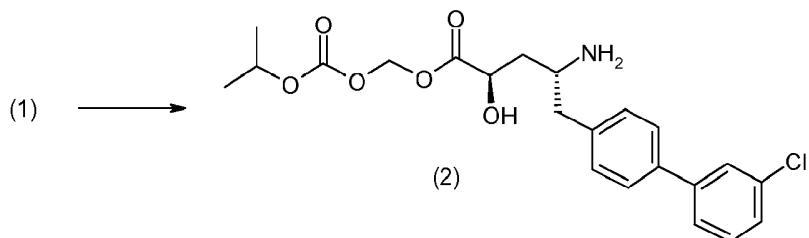


Foi adicionada DIPEA (250 mg, 2 mmol) a uma solução de Composto 2 (220 mg, 0,5 mmol), éster clorometílico do ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (220 mg, 1 mmol) e NaI (300 mg, 2 mmol) em DMF (5 mL). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 12 horas. A mistura foi em seguida vertida para água (20 mL), extraída com AcOEt (3x15 mL), lavada com NaCl aquoso saturado (30 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia (éter de petróleo:AcOEt = 6:1) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (10 mg). LC-MS: 632 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

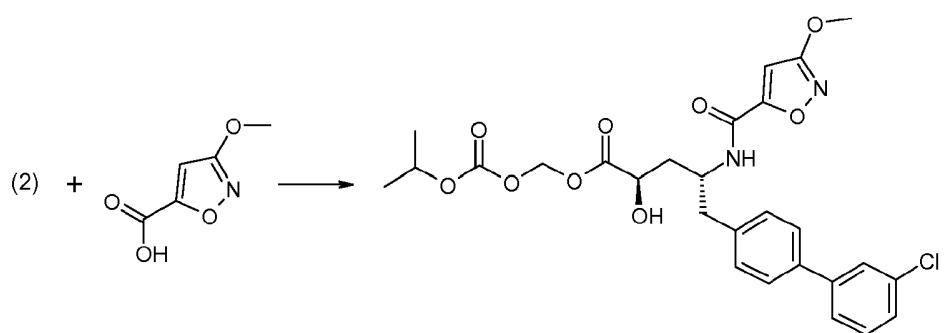
EXEMPLO 7C: Éster isopropoxicarboniloximetílico do Ácido $(2R, 4R)$ -5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Uma mistura de ácido $(2R, 4R)$ -4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (600 mg, 1,4 mmol), carbonato de clorometilo e isopropilo (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 reacional foi vertida para água (60 mL) e extraída com AcOEt (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x50 mL) e água (2x50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:AcOEt=2:1) para produzir o Composto 1 como um líquido incolor (240 mg). LC-MS: 480 [$\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}$]⁺.

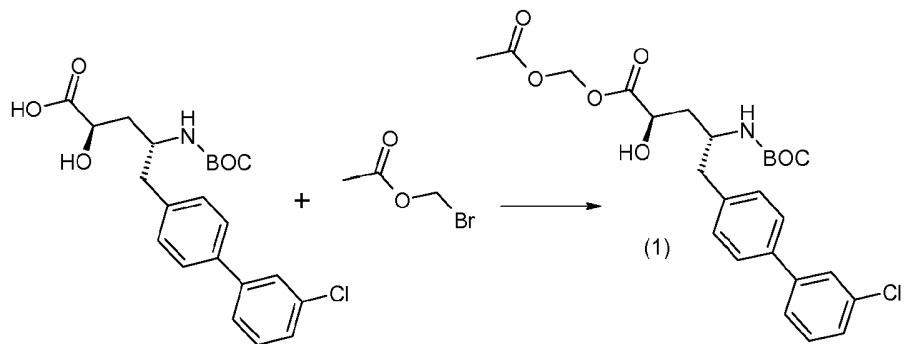


O composto 1 (240 mg, 0,45 mol) foi dissolvido numa solução de HCl em dioxano (10,0 mL, 3,0 M) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL). O precipitado foi recolhido por filtração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

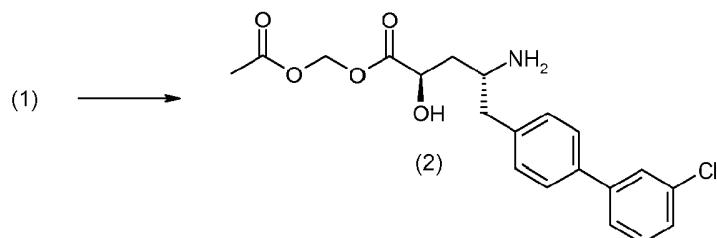


Uma mistura de Composto 2 (70 mg, 0,15 mmol), ácido 3-metoxiisoxazole-5-carboxílico (43 mg, 0,3 mmol), HOBT (40 mg, 0,3 mmol), EDCI (57 mg, 0,3 mmol) e DIPEA (78 mg, 0,6 mmol) em DMF (10,0 mL) foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura foi vertida para água (30 mL) e extraída com AcOEt (3x30 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com NaCl aquoso saturado (2x30 mL) e água (2x30 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:AcOEt=2:1) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (20 mg). LC-MS: 561 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (l, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,46-4,48 (m, 1H), 4,50 (l, 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).

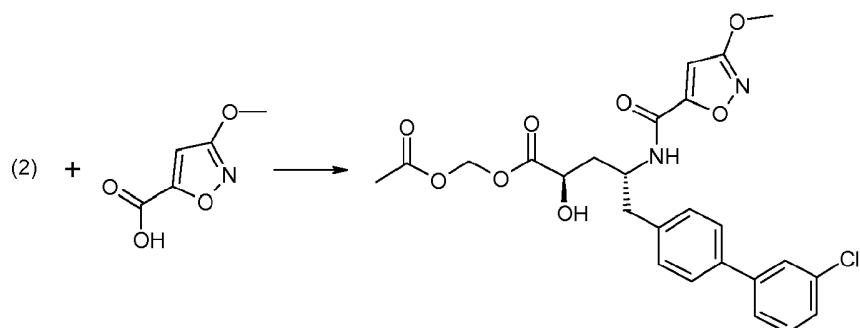
EXEMPLO 7D: Éster acetoximetílico do Ácido (2R, 4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-metoxiisoxazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Foi adicionado acetato de bromometilo (977 mg, 6,4 mmol) a uma solução, mantida sob agitação, de ácido (2R, 4R)-4-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (1,8 g, 4,3 mmol) em DMF (20 mL) à temperatura ambiente. Foi adicionada piridina (1,7 g, 21,5 mmol), gota a gota, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x60 mL) e água (2x60 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:AcOEt, 15:1~6:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (570 mg). LC-MS: 436 [M-*t*Bu+H]⁺.



O composto 1 (570 mg, 1,2 mmol) foi adicionado a uma solução de HCl em dioxano (1,4 mol/L, 50 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas em seguida concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL). O precipitado foi recolhido por filtração para produzir o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (200 mg). LC-MS: 392 [M+H]⁺.

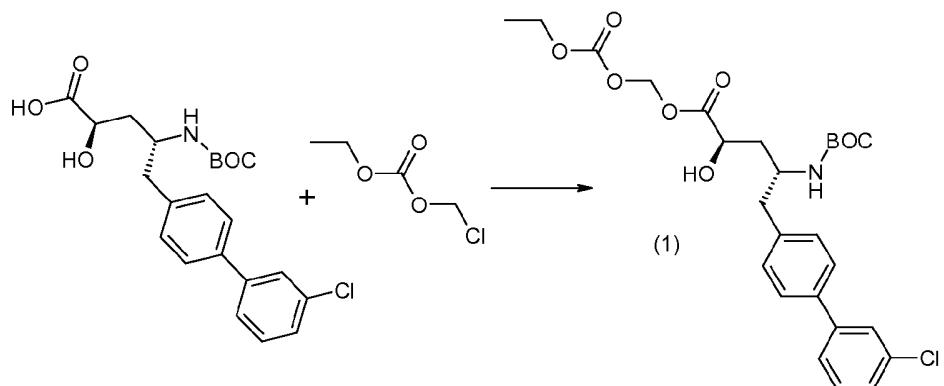


A uma solução de Composto 2 (100 mg, 255 µmol) em DMF (10 mL) foi adicionado ácido 3-metoxiisoxazole-5-carboxílico (79 mg, 383 µmol), HOBr (69 mg, 510 µmol), EDCI (98 mg, 510 µmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,0 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (30 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x30 mL) e água (2x30 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (CAN-H₂O (0,1% de TFA), 60-65) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (15 mg). LC-MS: 517 [M+H]⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 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 (l, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,4

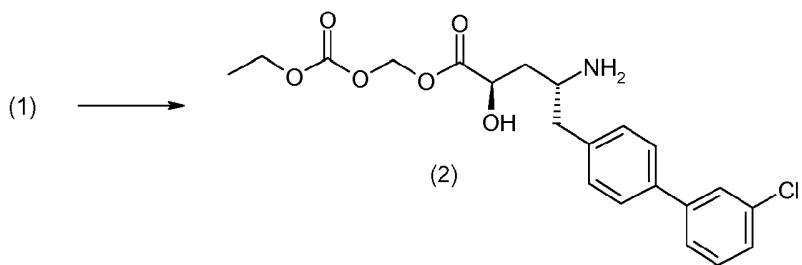
Hz, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,60-7,62 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,76 (d, $J=8,8$ Hz, 1H).

EXEMPLO 7E: Éster etoxicarboniloximetílico do Ácido
 $(2R,4R)$ -5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(3-

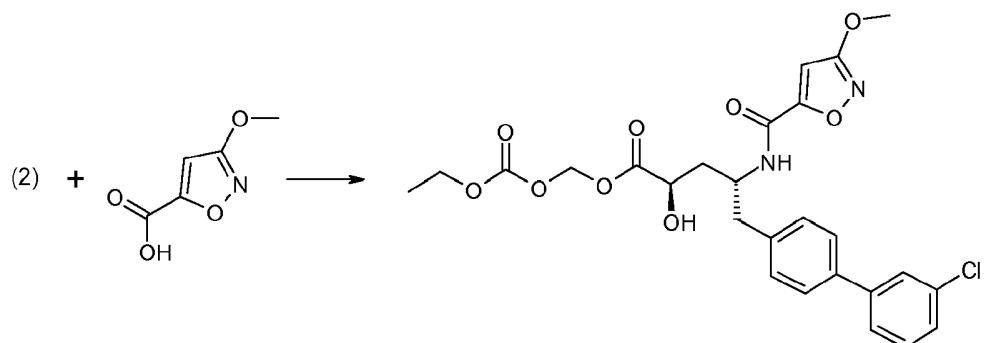
metoxiisoxazole-5-carbonil) -amino]pentanoico



A uma solução, mantida sob agitação, de carbonato de clorometilo e etilo (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-hidroxipentanoico (400 mg, 960 μ mol) em DMF (6 mL) à temperatura ambiente. Foram adicionados NaI (432 mg, 2,88 mmol) e DIPEA (0,5 mL, 2,88 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2x50 mL) e água (2x50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:AcOEt, 15:1~6:1) para produzir o Composto 1 como um sólido branco (190 mg). LC-MS: 544 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



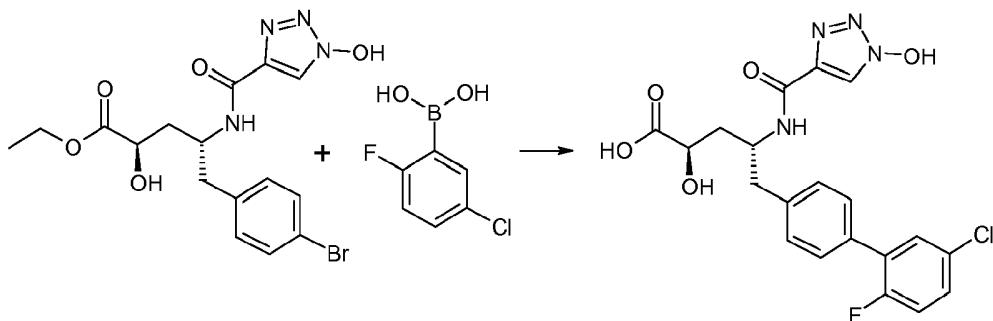
O Composto 1 (190 mg, 360 μmol) foi adicionado a uma solução de HCl em dioxano (1,4 mol/L, 50 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas em seguida concentrada *in vacuo*. O resíduo foi disperso em AcOEt (10 mL). O precipitado foi recolhido por filtração para produzir o Composto 2 como um sal de HCl sólido branco (150 mg). LC-MS: 422 [M+H]⁺.



A uma solução, mantida sob agitação, de Composto 2 (150 mg, 360 μmol) em THF (20 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de 3-metoxiisoxazole-5-carbonilo (73 mg, 530 μmol) em THF (2 mL) à temperatura ambiente. Foi adicionada DIPEA (0,2 mL) gota a gota e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura foi extraída com Et₂O (3x40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso

saturado (2x50 mL) e água (2x50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (CAN-H₂O (0,1% de TFA), 60-70) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (25 mg). LC-MS: 546,9 [M+H]⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 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).

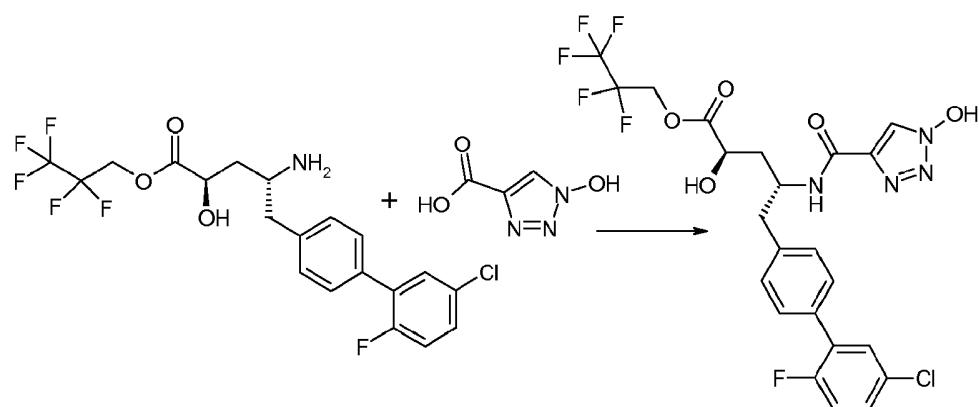
EXEMPLO 8A: Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



Éster etílico do ácido (2R,4R)-5-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)amino]pentanoico (30 mg, 70 μmol) foi combinado com ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (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). Por fim, foi adicionado SilicaCat DPP-Pd (0,28 mmol/g de carga; 25,1 mg, 7,0 μmol). A mistura resultante foi submetida a micro-ondas a 100 °C durante 10 minutos. Foi adicionado LiOH 1 M em água (281 μL , 281 μmol) e a mistura resultante foi agitada durante 1

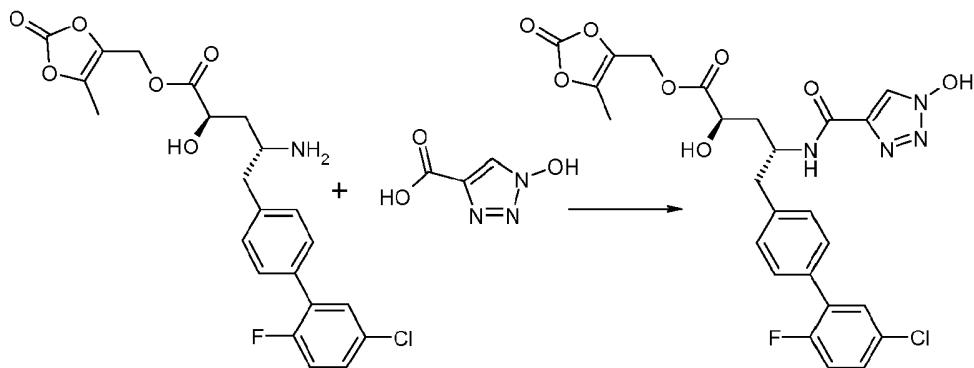
hora. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (17 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₀H₁₈ClFN₄O₅, 449,10; encontrada 449,2.

EXEMPLO 8B: Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico do Ácido (2R,4R)-5-(5'-Cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxil]amino]pentanoico



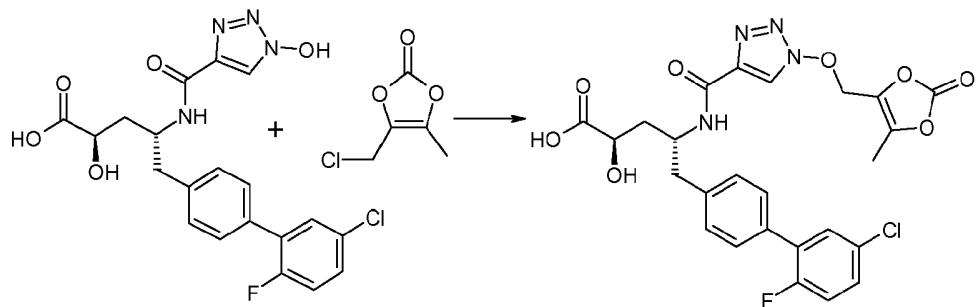
Éster 2,2,3,3,3-pentafluoropropílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (32,1 mg, 68,3 μ mol), ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxílico (10,6 mg, 82 μ mol) e HATU (39,0 mg, 102 μ mol) foram agitados em DMF (1,0 mL, 12,9 mmol) durante 10 minutos. Foi adicionada DIPEA (35,7 μ L, 205 μ mol), gota a gota, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi concentrada para produzir um líquido amarelo transparente, que foi purificado utilizando cromatografia em coluna C18 à escala preparativa (coluna pequena; 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (4,9 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₃H₁₉ClF₆N₄O₅, 581,09; encontrada 581.

EXEMPLO 8C: Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico do Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



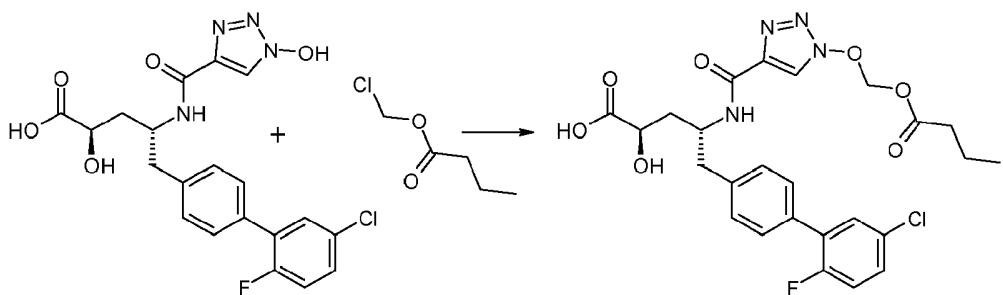
Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,7 mg, 68,3 µmol), ácido 1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxílico (10,6 mg, 82 µmol) e HATU (39,0 mg, 102 µmol) foram agitados em DMF (1,0 mL, 12,9 mmol), durante 10 minutos. Foi adicionada DIPEA (35,7 µL, 205 µmol), gota a gota, e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A mistura foi concentrada para produzir um líquido amarelo transparente, que foi purificado utilizando cromatografia em coluna C18 à escala preparativa (coluna pequena; 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (27,1 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₂ClFN₄O₈, 561,11; encontrada 561,1.

EXEMPLO 8D: Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[1-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxi)-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil]amino}pentanoico



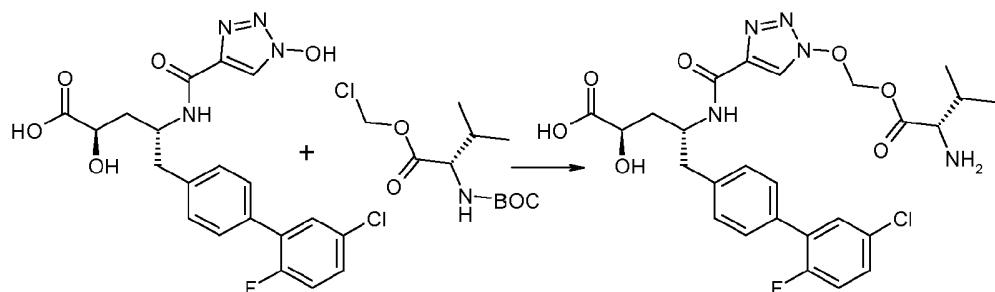
Foi adicionada 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (11,0 μ L, 100 μ mol) a uma solução de ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil]amino]pentanoico (30,0 mg, 66,8 μ mol) em acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Foi adicionada Et₃N (18,6 μ L, 134 μ mol) e a mistura resultante foi agitada, a 65 °C, durante 2 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir um sólido amarelo. O sólido em bruto foi purificado por HPLC à escala preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (6,5 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₂ClFN₄O₈, 561,11; encontrada 561,1.

EXEMPLO 8E: Ácido (2R,4R)-4-[(1-butiriloximetoxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



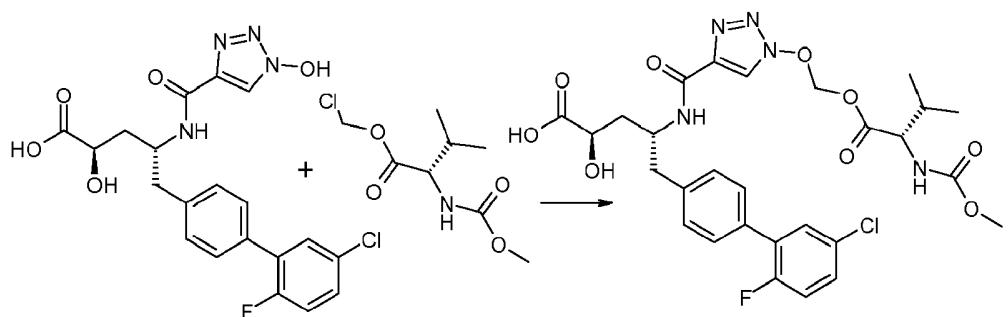
Foi adicionado butirato de clorometilo (13,7 mg, 100 µmol) a uma solução de ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)amino]pentanoico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Foi adicionada Et₃N (18,6 µL, 134 µmol) e a mistura resultante foi agitada, a 65 °C, durante 2 horas. A mistura foi em seguida concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 à escala preparativa, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (6,0 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₆ClFN₄O₇, 549,15; encontrada 549,1.

EXEMPLO 8F: Ácido (2R,4R)-4-{[1-((S)-2-amino-3-metilbutiriloximetoxi)-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil]-amino}-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico



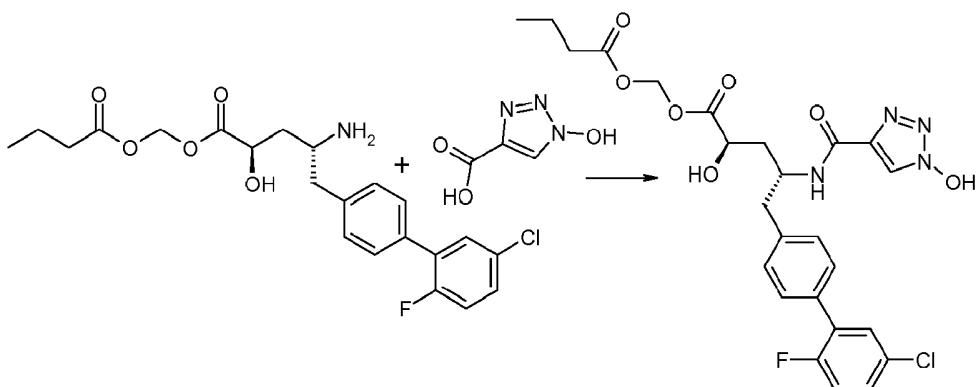
Foi adicionado éster clorometílico do ácido (*S*)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico (44,4 mg, 167 µmol) a uma solução de ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonil)amino]-pentanoico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Foi adicionada Et₃N (18,6 µL, 134 µmol) e a mistura resultante foi agitada, a 65 °C, durante 2 horas. Foi adicionado TFA/DCM 1:1 (1,0 mL, 6,2 mmol) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, e, em seguida, concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 à escala preparativa, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epigrafe como um sólido branco (10 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₆H₂₉ClFN₅O₇, 578,17; encontrada 578,1.

EXEMPLO 8G: Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-{[1-((S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetoxi)-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil]amino}pentanoico



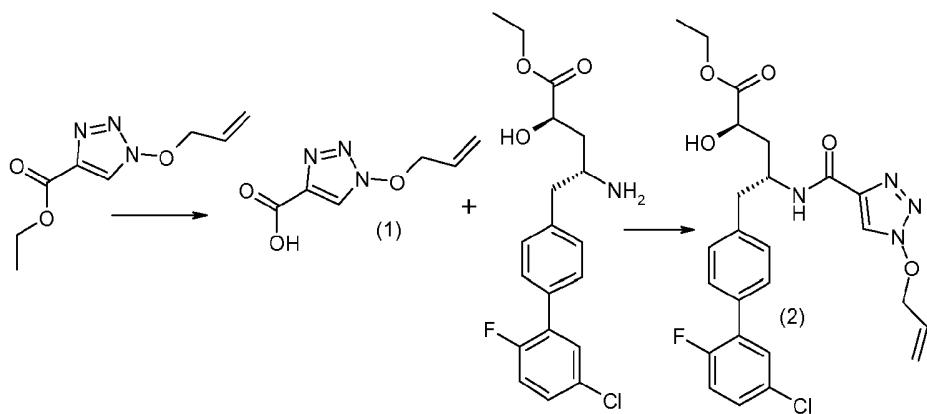
Foi adicionado éster clorometílico do ácido (*S*)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (37,4 mg, 167 µmol) a uma solução de ácido (2*R*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonil)amino]pentanoico (30,0 mg, 66,8 µmol) em acetona (0,5 mL, 6,8 mmol). Foi adicionada Et₃N (18,6 µL, 134 µmol) e a mistura resultante foi agitada, a 65 °C, durante 2 horas. A mistura foi, em seguida, concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo. O líquido em bruto foi purificado (cromatografia em coluna C18 à escala preparativa, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (8,2 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₈H₃₁ClFN₅O₉, 636,18; encontrada 636,1.

EXEMPLO 8H: Éster butiriloximetílico do Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



Foi adicionada DIPEA (35,8 µL, 206 µmol) a uma solução de éster butiriloximetílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (30,0 mg, 68,5 µmol), ácido 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazole-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, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, em seguida, concentrada *in vacuo* para produzir um líquido amarelo transparente. O líquido em bruto foi purificado por HPLC à escala preparativa (cromatografia em coluna C18, coluna pequena, utilizando 30-90% de MeCN em água com 0,05% de TFA) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (9,0 mg). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₆ClFN₄O₇, 549,15; encontrada 549,1.

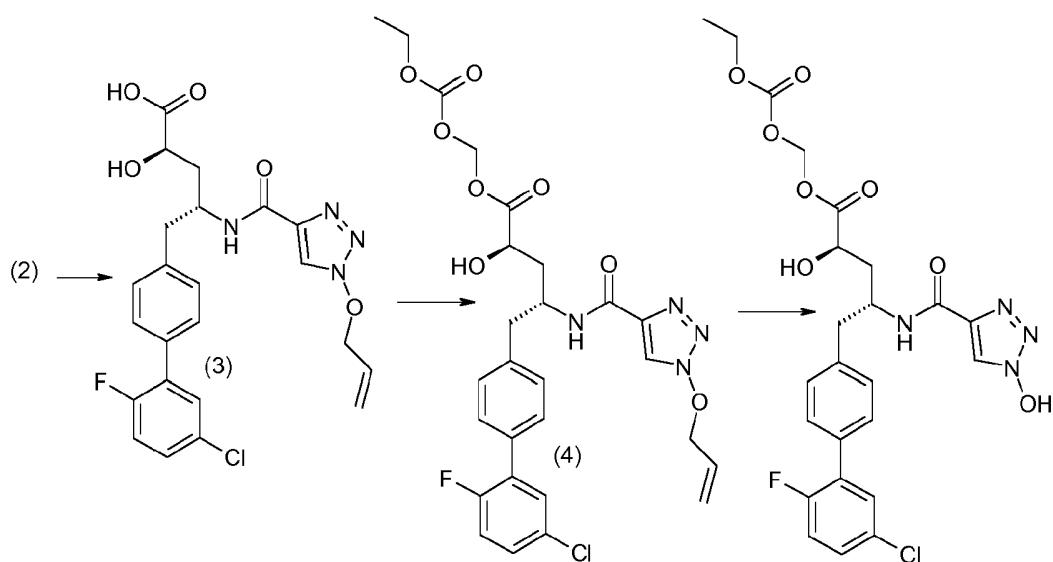
EXEMPLO 8I: Éster etoxicarboniloximetílico do Ácido
 $(2R,4R)$ -5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-
 hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil) amino]pentanoico



A uma solução de éster etílico do ácido 1-aliloxi-1H-[1,2,3]triazole-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, à temperatura ambiente, até a reação estar concluída (1 hora). A mistura foi concentrada, diluída com água (10 mL) e extraída com AcOEt (2x20 mL). A camada aquosa foi acidificada por HCl 1 N até pH=3, extraída com AcOEt (3x30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (30 mL) e secas sobre Na₂SO₄ anidro. A solução foi evaporada para produzir o Composto 1 (1,3 g) como um sólido branco. LC-MS: 170 [M+H]⁺.

A uma solução de éster etílico do ácido $(2R,4R)$ -4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (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 μ L, 6,0 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Foi adicionada água (50 mL) e a

mistura foi extraída com AcOEt (3×10 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado e secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi concentrada para dar um produto em bruto que foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (sílica gel: malha 200-300; eluída com PE:AcOEt=10:1 a 5:1 a 1:1) para produzir o Composto 2 (700 mg) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

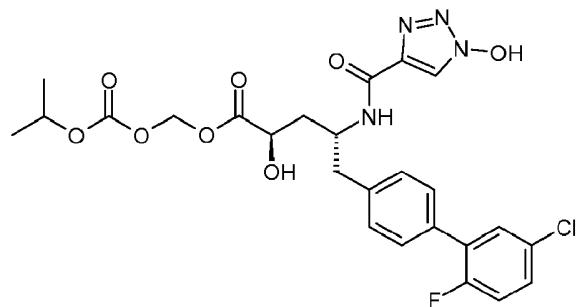


A uma solução de Composto 2 (700 mg, 1,4 mmol) em MeOH (15 mL) e água (3 mL) foi adicionado LiOH (171 mg, 4,1 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, foi adicionada água (20 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (2×10 mL). A camada aquosa foi acidificada por HCl 1 N até pH=3, extraída com AcOEt (3×10 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 produzir o Composto 3 (650 mg) como um sólido amarelo. LC-MS: 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A uma mistura de Composto 3 (80 mg, 160 μ mol) e carbonato de clorometilo e etilo (1,0 mL) foram adicionados NaI (48 mg, 0,32 mmol) e lutidina (52 mg, 480 μ mol). A mistura foi agitada, a 50 °C, durante 6 horas. A mistura foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água (15 mL) e extraída com AcOEt (2x15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (20 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, concentradas e purificadas por cromatografia sobre sílica gel (sílica gel: malha 200-300; eluição com PE:AcOEt desde 4:1 a 1:1) para produzir o Composto 4 (60 mg) como um sólido amarelo-claro. LC-MS: 591 [M+H]⁺.

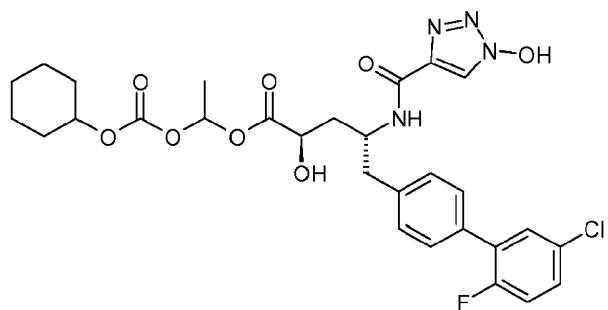
A uma solução de Composto 4 (40 mg, 68 μ mol) em MeCN (10 mL) foi adicionado NaI (10 mg, 68 μ mol), e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 minutos. A esta suspensão, mantida sob agitação, foi adicionado TMSCl (11 mg, 102 μ mol) e agitado durante mais 10 minutos. A reação foi desativada por tiossulfato de sódio e a mistura foi extraída com AcOEt (2x10 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 HPLC prep. [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 μ m; CAN-H₂O (0,1% de TFA) desde 60% a 90%] para produzir o composto em epígrafe (8 mg) como um sólido branco. LC-MS: 551 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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 do Ácido
(2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-
hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



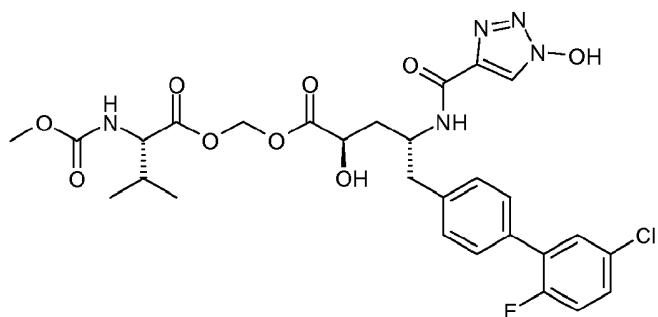
O composto em epígrafe foi preparado (110 mg) utilizando os processos aqui descritos.

EXEMPLO 8K: Éster 1-ciclo-hexiloxicarboniloxietílico do
Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-
[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



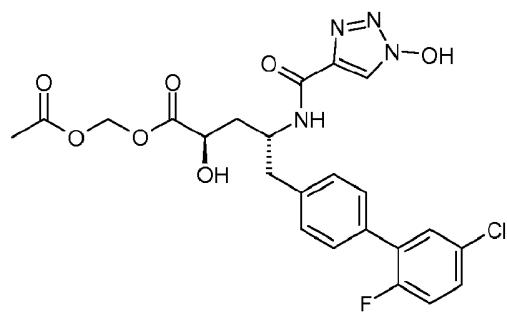
O composto em epígrafe foi preparado (16,6 mg) utilizando os processos aqui descritos.

EXEMPLO 8L: Éster (S)-2-metoxicarbonilamino-3-metilbutiriloximetílico do ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



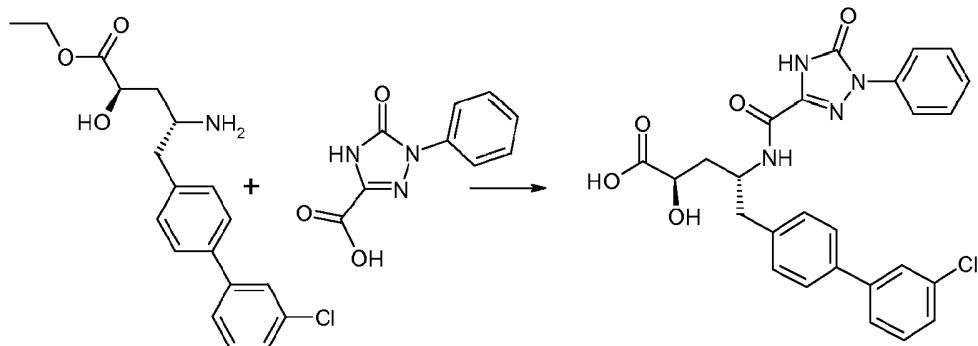
O composto em epígrafe foi preparado (117 mg) utilizando os processos aqui descritos.

EXEMPLO 8M: Éster acetoximetílico do Ácido (2R,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazole-4-carbonil)amino]pentanoico



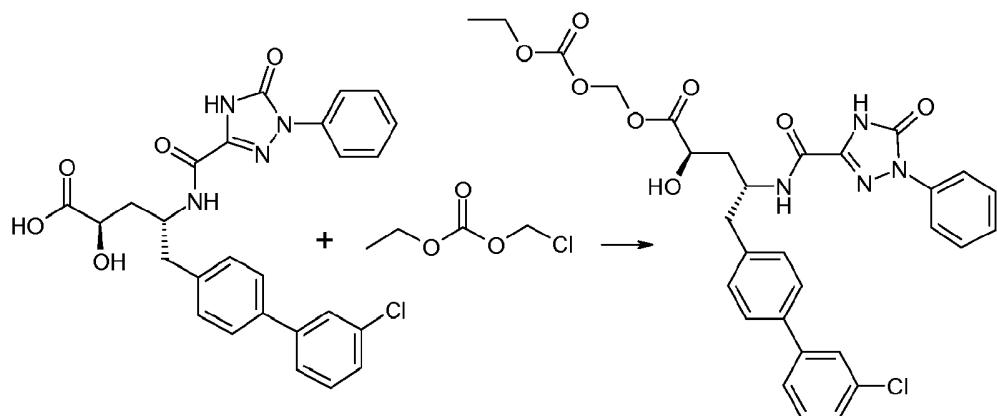
Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 9A: Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazole-3-carbonil) amino]pentanoico



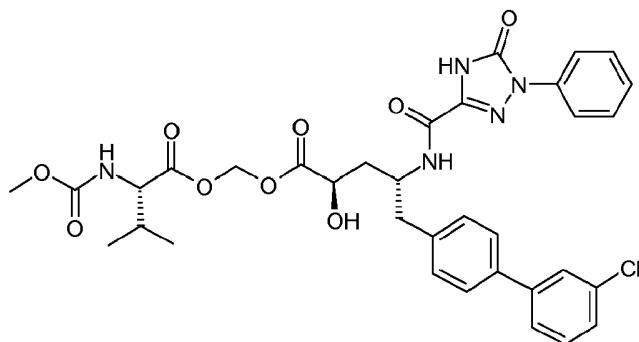
Ácido 5-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazole-3-carboxílico (42,3 mg, 206 µmol) e HCTU (128 mg, 310 µmol) foram combinados em DMF, e agitados, durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Foram adicionados DIPEA (72 µL, 413 µmol) e éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol), e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura foi combinada com EtOH (402 µL, 6,9 mmol) e LiOH 1 M em água (1,1 mL, 1,1 mmol). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora, evaporada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto em epígrafe (1,8 mg) como um sal de TFA. MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₆H₂₃ClN₄O₅, 507,14; encontrada 507,2.

EXEMPLO 9B: Éster etoxicarboniloximetílico do Ácido
(2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-
4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazole-3-carbonil)amino]pentanoico



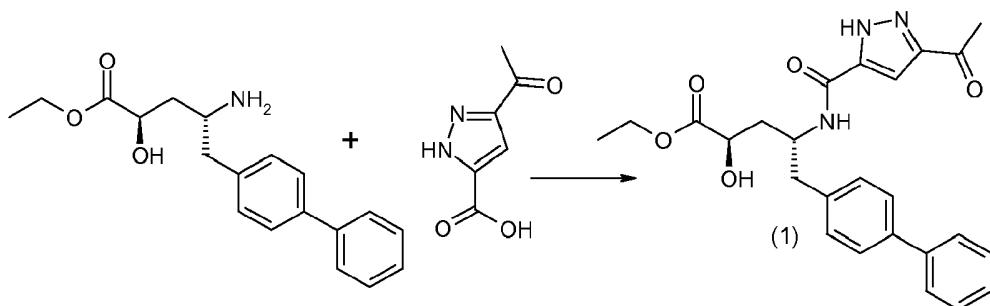
Uma solução de ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazole-3-carbonil)amino]pentanoico (253 mg, 0,5 mmol), carbonato de clorometilo e etilo (69 mg, 0,5 mmol), 2,6-lutidina (165 mg, 1,5 mmol) e NaI (150 mg, 1 mmol) em DMF (20 mL) foi agitada, durante 15 horas a 50 °C. A mistura foi desativada com água (20 mL) e extraída com AcOEt (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram recolhidas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt=3:1) para produzir o composto em epígrafe como um sólido branco (13 mg). LC-MS: 608,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H: (CDCl₃, 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 (l, 1H), 4,85 (l, 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 do ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(5-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazole-3-carbonil)amino]pentanoico



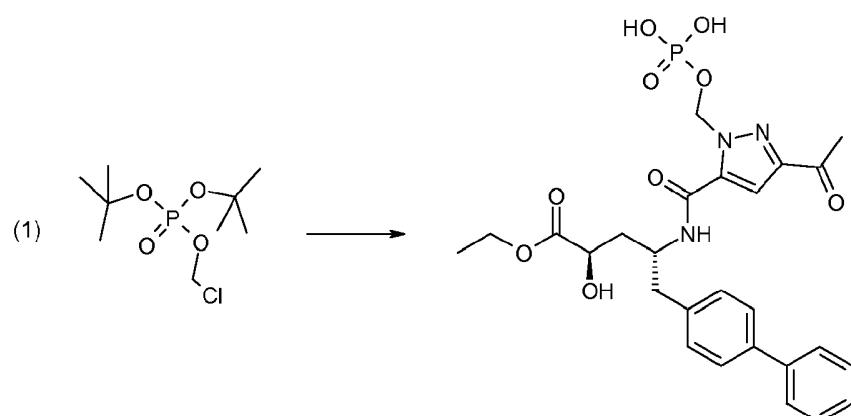
Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 10A: Éster etílico do Ácido (2R,4R)-4-[(5-acetil-2-fosfonooximetil-2H-pirazole-3-carbonil)amino]-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



Éster etílico do ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico (sal de HCl; 500 mg, 1 mmol, 1,0 eq.), ácido 5-acetyl-2H-pirazole-3-carboxílico (330,4 mg, 2,1 mmol, 1,5 eq.) e HATU (820 mg, 2,1 mmol, 1,5 eq.) foram combinados em DMF

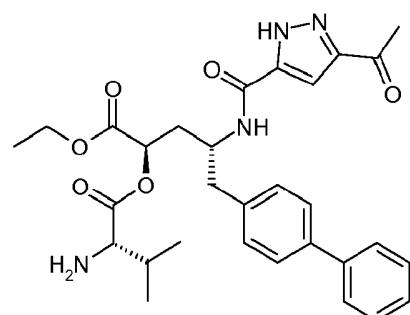
(5 mL), e a mistura resultante foi agitada durante 2 minutos. Foi adicionada DIPEA (750 μ L) e a mistura foi agitada, durante 1 hora. A mistura foi seca sob vácuo e o produto foi purificado utilizando cromatografia de fase inversa (10-70% de MeCN/H₂O; 0,05% de TFA ao longo de 70 minutos) para produzir o Composto 1 como um sal de TFA (300 mg, pureza 98%). MS *m/z* [M+H]⁺ calculada para C₂₅H₂₇N₃O₅, 450,20; encontrada 450,2.



A uma solução de Composto 1 (15,0 mg, 33,4 μ mol) em DMF (103 μ L, 1,3 mmol) foi adicionado K₂CO₃ (5,1 mg, 36,7 μ mol) e éster di-*t*-butílico éster clorometílico do ácido fosfórico (9,50 mg, 36,7 μ mol). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro, em seguida, evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído em AcOEt e foi adicionada uma solução de HCl 1 M para trazer o pH até 4-5. A camada orgânica foi extraída duas vezes com AcOEt, lavada com água seguida de NaCl aquoso saturado, seca sobre anidro MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (30-90% de AcOEt em hexanos). Foi adicionado DCM (64,2 μ L, 1,0 mmol), seguido de TFA (40 μ L, 0,6 mmol) e a mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 minutos. A mistura foi evaporada e purificada por HPLC

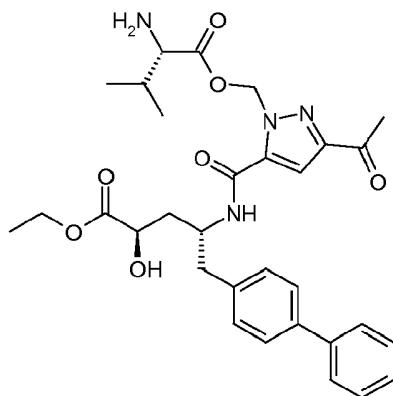
preparativa para produzir o composto em epígrafe como um sal de TFA (4 mg). MS m/z [M+H]⁺ calculada para C₂₆H₃₀N₃O₉P, 560,17; encontrada 560,1.

EXEMPLO 10B: Éster etílico do Ácido (2*R*,4*R*)-4-[(5-acetil-2*H*-pirazole-3-carbonil)amino]-2-(*(S*)-2-amino-3-metilbutiriloxi)-5-bifenil-4-il-pentanoico



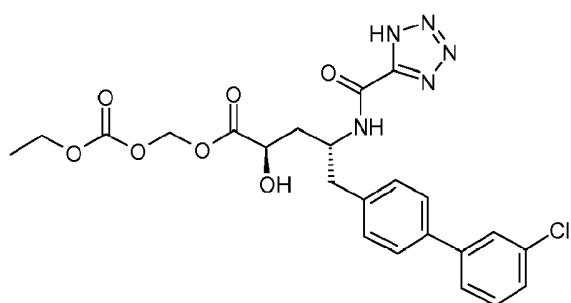
Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 10C: Éster etílico do Ácido (2R,4R)-4-{[5-acetil-2-((S)-2-amino-3-metilbutiriloximetil)-2H-pirazole-3-carbonil]amino}-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

EXEMPLO 11A: Éster etoxicarboniloximetílico do Ácido (2R,4R)-5-(3'-clorobifenil-4-il)-2-hidroxi-4-[(1H-tetrazole-5-carbonil)amino]pentanoico



Utilizando os processos aqui descritos, pode ser também preparado o composto em epígrafe.

ENSAIO

Ensaios *In vitro* para a Quantificação das Potências Inibidoras (IC_{50}) sobre a NEP Humana e de Rato, e a ACE Humana

As atividades inibidoras dos compostos sobre a neprilisina humana e de rato (EC 3.4.24.11; NEP) e a enzima de conversão da angiotensina (ACE) humana foram determinadas utilizando ensaios *in vitro* como descritos a seguir.

Extração da Atividade NEP de Rins de Ratos

A NEP de rato foi preparada a partir dos rins de ratos Sprague Dawley adultos. Os rins inteiros foram lavados em soro fisiológico tamponado com fosfato frio (PBS) e colocados em tampão de lise gelado (1% de Triton X-114, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 50 mM, pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) numa proporção de 5 mL de tampão para cada grama de rim. As amostras foram homogeneizadas sobre gelo utilizando um triturador de tecidos portátil Polytron. Os homogenatos foram centrifugados a 1000 x g num rotor de suporte oscilante durante 5 minutos a 3 °C. O sedimento foi ressuspenso em 20 mL de tampão de lise gelado e incubado sobre gelo, durante 30 minutos. As amostras (15-20 mL) foram em seguidas aplicadas em camada sobre 25 mL de um leito de tampão gelado (6% p/v de sacarose, Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,06%, Triton X-114), aquecido até 37 °C durante 3-5 minutos e centrifugado a 1000 x g num rotor de suporte oscilante à temperatura ambiente, durante 3 minutos. As duas camadas superiores foram aspiradas, deixando um precipitado oleoso

viscoso que continha a fração de membranas enriquecida. Foi adicionado glicerol a uma concentração de 50% e as amostras foram armazenadas a -20 °C. As concentrações de proteína foram quantificadas utilizando um sistema de detecção BCA com albumina de soro bovino (BSA) como um padrão.

Ensaios de Inibição Enzimática

A NEP humana recombinante e a ACE humana recombinante foram obtidas comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN e 929-ZN, respectivamente). Os substratos peptídicos fluorogénicos Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros et al. (1997) Braz. J. Med. Biol. Res. 30:1157-62; Anaspec, San Jose, CA) e Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo et al. (2000) Biochemistry 39:8519-8525; Bachem, Torrance, CA) foram utilizados nos ensaios de NEP e ACE, respectivamente.

Os ensaios foram realizados em placas de 384 poços brancos opacos a 37 °C, utilizando os substratos fluorogénicos peptídicos a uma concentração de 10 µM em Tampão de Ensaio (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% de monolaurato de polietilenoglicol sorbitano (Tween-20), ZnSO₄ 10 µM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% de Tween-20, ZnSO₄ 1 µM). As respectivas enzimas foram utilizadas a concentrações que resultavam na proteólise quantitativa de 1 µM de substrato após 20 minutos a 37 °C.

Os compostos de ensaio foram ensaiados ao longo da gama de concentrações desde 10 µM a 20 pM. Os compostos de ensaio foram adicionados às enzimas e incubados durante 30 minutos, a 37 °C,

antes de iniciar a reação pela adição de substrato. As reações foram terminadas após 20 minutos de incubação, a 37 °C, pela adição de ácido acético glacial a uma concentração final de 3,6% (v/v).

As placas foram lidas num fluorómetro com comprimentos de onda de excitação e emissão fixados em 320 nm e 405 nm, respetivamente. As constantes de inibição foram obtidas por regressão não linear dos dados utilizando a equação (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

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

em que v é a velocidade de reação, v_0 é a velocidade de reação sem inibição, I é a concentração do inibidor e K' é a constante de inibição aparente.

O composto de fórmula I' (Exemplo 1A) foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor pK_i sobre a NEP humana $\geq 9,0$ e constatou-se também que os seguintes profármacos têm atividade:

Ex.	pK_i
1G	$\geq 9,0$
1I	7,0-7,9
1L	$\geq 9,0$
1M	8,0-8,9

Os compostos profármacos dos Exemplos 1B-F, 1H, 1J-K e 1 N-P não foram testados, uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio *in vitro*; contudo, com base na atividade da forma

ativa, prevê-se que os profármacos tenham atividade sobre a NEP *in vivo*.

O composto de fórmula II' (Exemplo 2A) foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor de pKi sobre a NEP humana $\geq 9,0$. Os compostos profármacos dos Exemplos 2B-I não inibiram a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foram testados uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, com base na atividade da forma ativa, prevê-se que os profármacos tenham atividade sobre a NEP *in vivo*.

O composto de fórmula III' (Exemplo 3A) foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor de pKi sobre a NEP humana $\geq 9,0$. Os compostos profármacos de Exemplos 3B-E não inibiram a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foram testados uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, com base na atividade da forma ativa, prevê-se que os profármacos tenham atividade sobre a NEP *in vivo*.

Os seguintes compostos da invenção foram testados neste ensaio e determinou-se que têm os valores de pKi sobre a NEP humana que se seguem. Em geral, os compostos profármacos não inibiram a enzima neste ensaio *in vitro* ou os profármacos não foram testados (n.d.) uma vez que não seria esperada atividade.

Ex.	pKi
4A	n.d.
4B	$\geq 9,0$
5A	n.d.
5B	$\geq 9,0$

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

O composto de fórmula VII' (Exemplo 7A) foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor de pKi sobre a NEP humana ≥9,0. Os compostos profármacos dos Exemplos 7B-E não inibiram a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foram testados uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, com base na atividade da forma ativa, prevê-se que os profármacos tenham atividade sobre a NEP *in vivo*.

O composto de fórmula VIII' (Exemplo 8A) foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor de pKi sobre a NEP humana ≥9,0. Os compostos profármacos dos Exemplos 8B-L não inibiram a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foram testados uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, com base na atividade da forma ativa, prevê-se que os profármacos tenham atividade sobre a NEP *in vivo*. Prevê-se que os compostos profármacos do Exemplo 8I tenham atividade sobre a NEP *in vivo*.

O composto de fórmula IX' (Exemplo 9A) foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor de pKi sobre a NEP humana ≥9,0. Os compostos profármacos dos Exemplos 9B-C não inibiram a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foram testados uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, com base na atividade da forma ativa, prevê-se que os profármacos tenham atividade sobre a NEP *in vivo*.

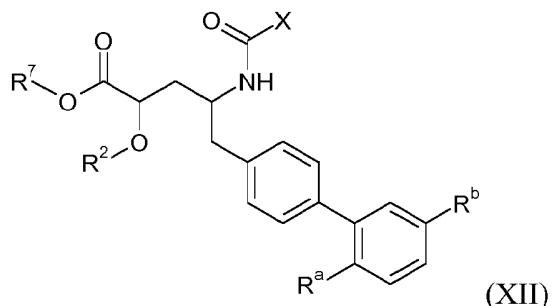
O composto de fórmula X' foi testado neste ensaio e determinou-se que tem um valor de pKi sobre a NEP humana $\geq 9,0$. O composto profármaco do Exemplo 10A não inibiu a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foi testado uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, com base na atividade da forma ativa, prevê-se que este profármaco tenha atividade sobre a NEP *in vivo*.

O composto profármaco do Exemplo 11A não inibiu a enzima neste ensaio *in vitro* ou não foi testado uma vez que não seria esperada atividade neste ensaio; contudo, prevê-se que este profármaco tenha atividade sobre a NEP *in vivo*.

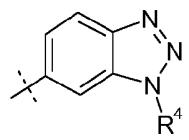
Lisboa, 27 de junho de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula XII:

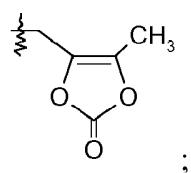


em que:



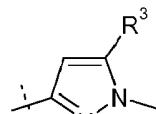
(i) R^a é H; R^b é Cl; X é

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



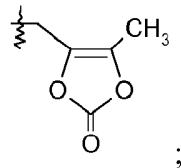
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de -O-benzilo, $-OCHR^cOC(O)-$
 $alquiloC_{1-4}$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ e $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-$

alquiloC₁₋₆, e R⁷ é selecionado de H e -CH₂OC(O)CH₃; ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R⁴ é -OH, e R⁷ é H; ou



(ii) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

R² é H, R³ é -OH e R⁷ é selecionado de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e

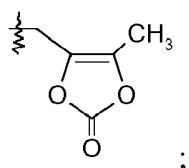


ou R³ é selecionado de -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OC(O)-fenilo, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂ e -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, e R⁷ é H; ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R³ é -OH, e R⁷ é H; ou

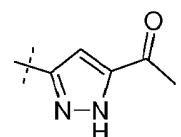


(iii) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e

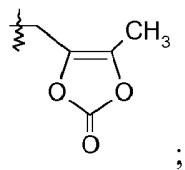


ou R^2 é H, R^3 é selecionado de -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OC(O)-fenilo, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂ e -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, R^3 é -OH, e R^7 é H; ou

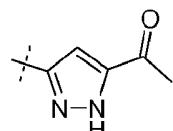


(iv) R^a é F; R^b é Cl; X é ; e

R^2 é H e R^7 é selecionado de H, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e

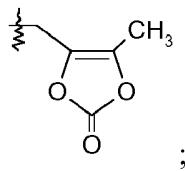


ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; ou

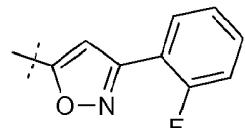


(v) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

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



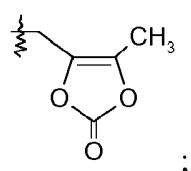
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; ou



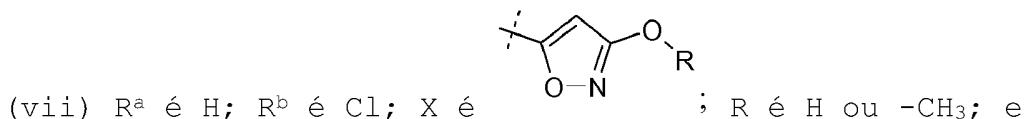
(vi) R^a é H; R^b é Cl; X é ;

e

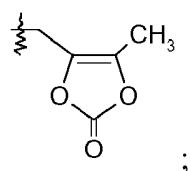
R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-$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



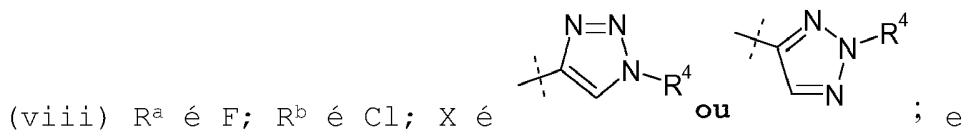
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; ou



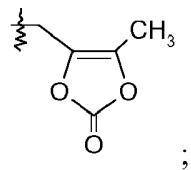
R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-$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



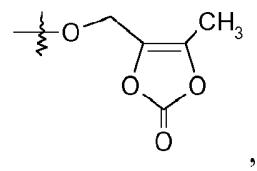
ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, e R^7 é H; ou



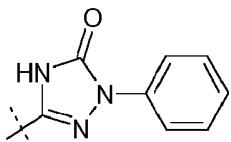
R^2 é H, R^4 é -OH, e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-alquiloC_{1-4}$, $-CHR^cOC(O)O-alquiloC_{2-4}$, $-CHR^cOC(O)O-$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



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

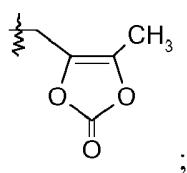


e R^7 é H; ou R^2 é selecionado de $-C(O)-alquiloC_{1-6}$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC_{1-6}$ e $-P(O)(OR^e)_2$, R^4 é -OH, e R^7 é H; ou



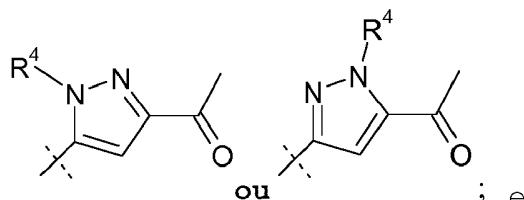
(ix) R^a é H; R^b é Cl; X é ; e

R² é H e R⁷ é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆, benzilo, e



;

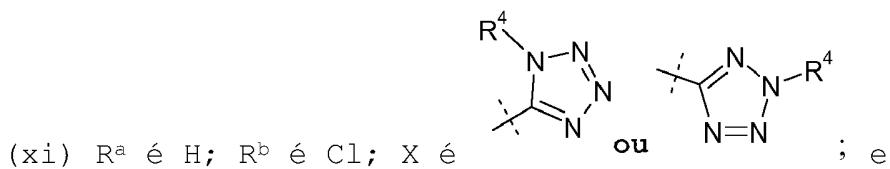
ou R² é selecionado de -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e -P(O)(OR^e)₂, e R⁷ é H; ou



(x) R^a é H; R^b é H; X é ; e

R² e R⁴ são H, e R⁷ é selecionado de -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -CHR^cOC(O)-alquiloC₁₋₄, -CHR^cOC(O)O-alquiloC₂₋₄, -CHR^cOC(O)O-ciclo-hexilo, -alquilenoC₂₋₄-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-alquiloC₁₋₆ e benzilo; ou R² é H, R⁴ é selecionado de -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂] -NHC(O)OCH₃ e

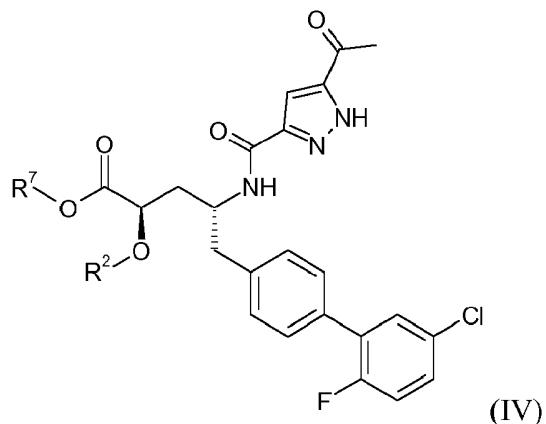
$-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, e R^7 é H ; ou R^2 é selecionado de $-\text{C(O)-alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$ e $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$, R^4 é H , e R^7 é H ; ou R^2 é H , R^4 é $-\text{CH}_2\text{OP(O)(OR}^{\text{e}})_2$ ou $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, e R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; ou R^2 é $-\text{C(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, R^4 é H , e R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; ou



R^2 e R^4 são H , e R^7 é selecionado de H , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C(CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CHR}^{\text{c}}\text{OC(O)O-alquiloC}_{2-4}$, $-\text{CHR}^{\text{c}}\text{OC(O)O-ciclo-hexilo}$, $-\text{alquilenO}C_{2-4}\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$ e benzilo; ou R^2 é H , R^4 é selecionado de $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{-NHC(O)OCH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, e R^7 é H ; ou R^2 é selecionado de $-\text{C(O)-alquiloC}_{1-6}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-alquiloC}_{1-6}$ e $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$, R^4 é H , e R^7 é H ; ou R^2 é H , R^4 é $-\text{CH}_2\text{OP(O)(OR}^{\text{e}})_2$ ou $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, e R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; ou R^2 é $-\text{C(O)CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$, R^4 é H , e R^7 é $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

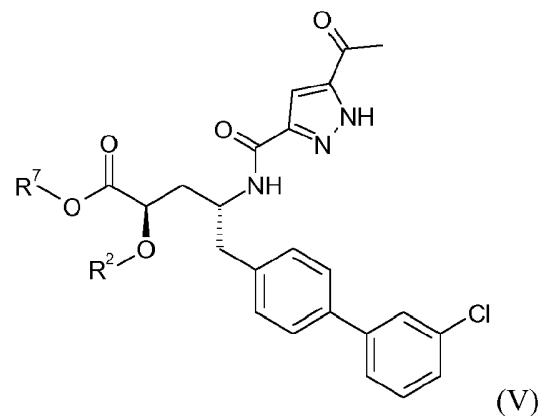
em que cada R^{c} é independentemente H ou $-\text{alquiloC}_{1-3}$; cada R^{d} é independentemente H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo ou benzilo; e cada R^{e} é independentemente H , $-\text{alquiloC}_{1-6}$ ou fenilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto da Reivindicação 1, da fórmula IV:



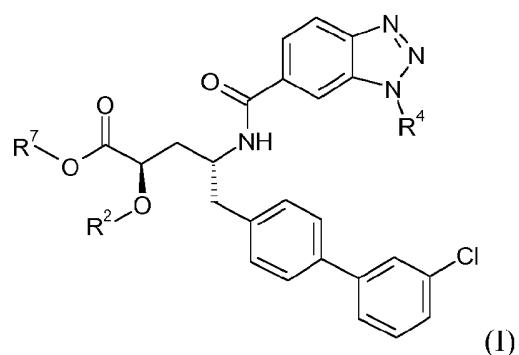
em que R² é H e R⁷ é selecionado de H e -CH₂CH₃.

3. Composto da Reivindicação 1, de fórmula V:

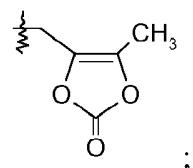


em que R² é H e R⁷ é selecionado de H e -CH₂CH₃.

4. Composto da Reivindicação 1, da fórmula I:

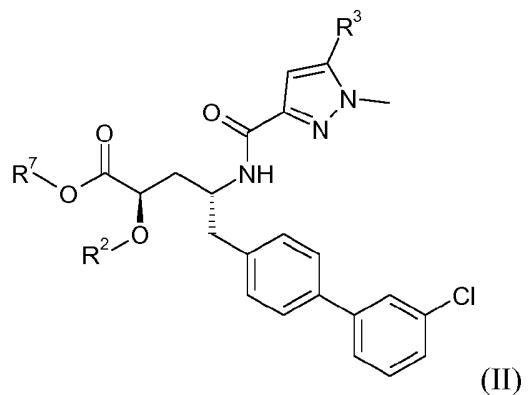


em que R^2 é H, R^4 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CF_3$,
 $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$,
 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$,
benzilo, e

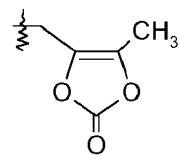


ou R^2 é H, R^4 é $-OCH_2OC(O)CH_3$ e R^7 é selecionado de H e
 $-CH_2OC(O)CH_3$; ou R^2 é H, R^4 é selecionado de
 $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ e
 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, e R^7 é H; ou R^2 é H, R^4 é
-0-benzilo e R^7 é H.

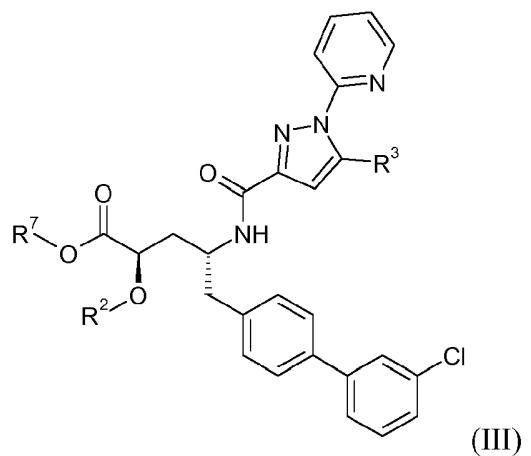
5. Composto da Reivindicação 1, da fórmula II:



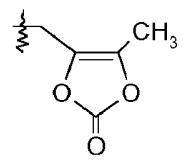
em que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de -CH₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, benzilo, e



6. Composto da Reivindicação 1, da fórmula III:

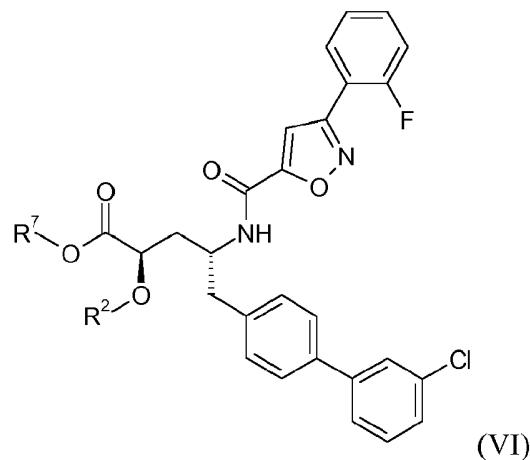


em que R^2 é H, R^3 é -OH e R^7 é selecionado de $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O$ -alquiloC₁₋₆, benzilo, e



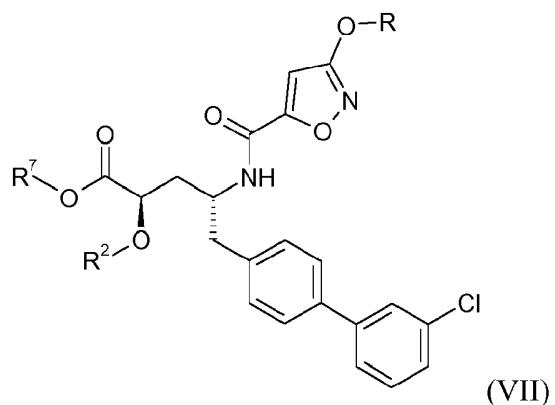
em que R^d é $-CH(CH_3)_2$; ou R^2 é H, R^3 é $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, e R^7 é H; ou R^2 é $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, R^3 é -OH e R^7 é H.

7. Composto da Reivindicação 1, da fórmula VI:



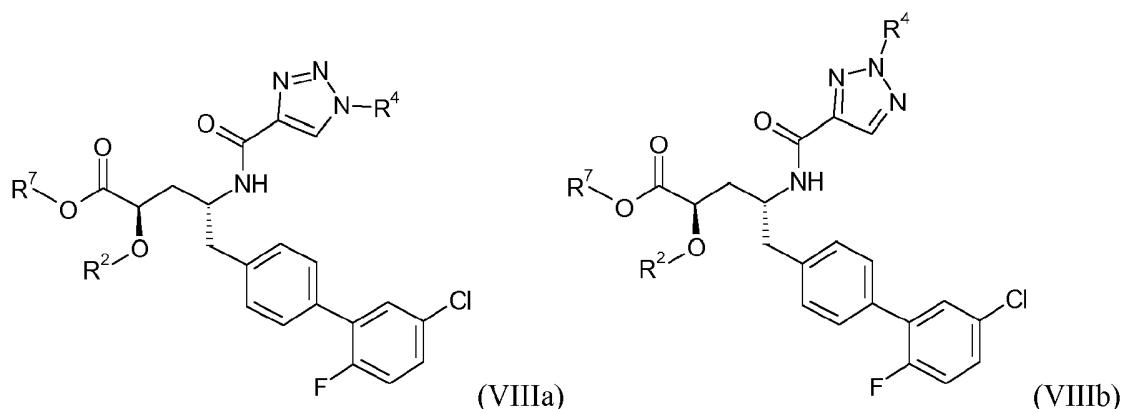
em que R^2 é H e R^7 é selecionado de H, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ e $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

8. Composto da Reivindicação 1, da fórmula VII:

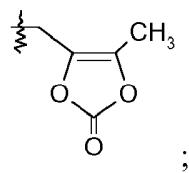


em que R é $-\text{CH}_3$, R^2 é H , e R^7 é selecionado de $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$.

9. Composto da Reivindicação 1, da fórmula VIIa ou VIIb:

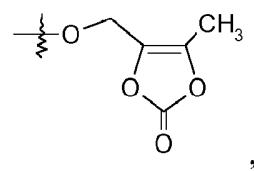


em que R^2 é H , R^4 é $-\text{OH}$ e R^7 é selecionado de $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{OC(O)O-ciclo-hexilo}$,



;

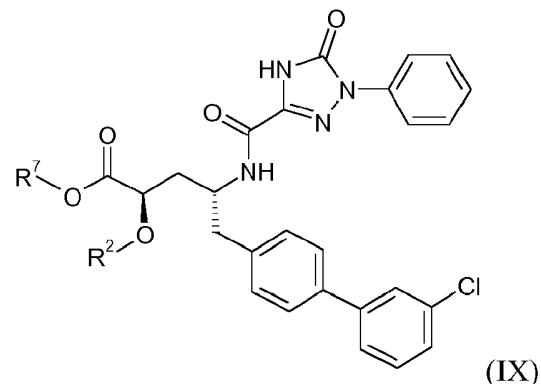
ou R^2 é H, R^4 é selecionado de $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$,
 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$,
e



,

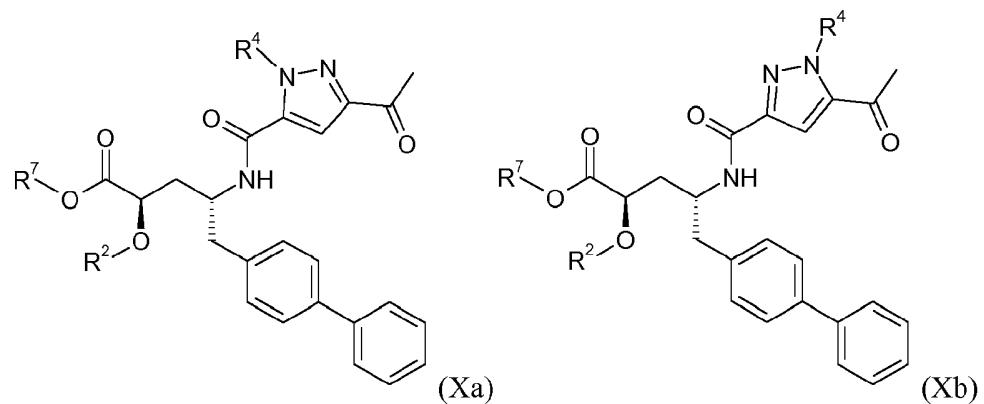
e R^7 é H.

10. Composto da Reivindicação 1, da fórmula IX:



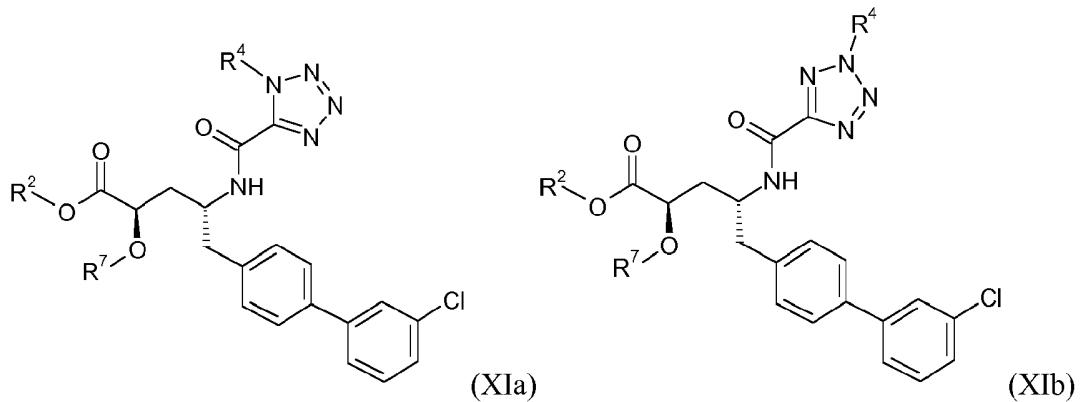
em que R^2 é H e R^7 é selecionado de $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ e
 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$.

11. Composto da Reivindicação 1, da fórmula Xa ou Xb:



em que R² é H, R⁴ é -CH₂OP(O)(OH)₂ ou -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂ e R⁷ é -CH₂CH₃; ou R² é -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, R⁴ é H, e R⁷ é -CH₂CH₃.

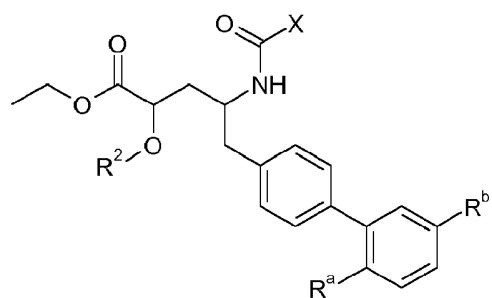
12. Composto da Reivindicação 1, da fórmula XIa ou XIb:



em que R², R⁴ e R⁷ são H; ou R² e R⁴ são H, e R⁷ é -CH₂OC(O)OCH₂CH₃.

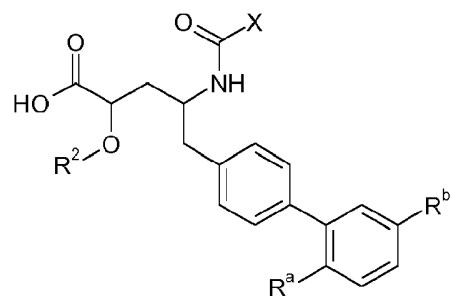
13. Processo de preparação de um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 12, compreendendo os passos de:

(a) fazer reagir um composto de fórmula



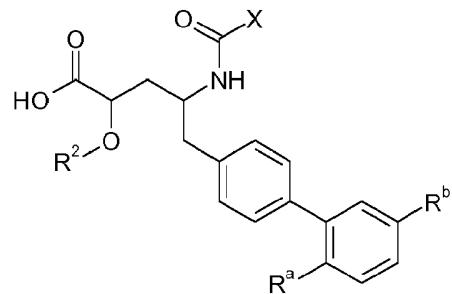
com um composto de fórmula $\text{HO}-\text{R}^7$ numa reação de transesterificação; ou

(b) fazer reagir um composto de fórmula



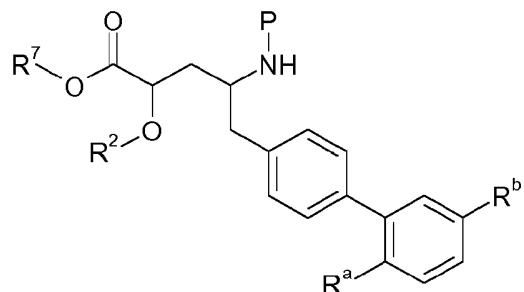
com um composto de fórmula $\text{L}-\text{R}^7$ numa reação de substituição nucleófila, em que L é um grupo de saída; ou

(c) fazer reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula L-R² numa reação de substituição nucleófila, em que L é um grupo de saída; ou

(d) fazer reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula HOOC-X numa reação de acoplamento, em que P é H ou um grupo de proteção de amino; para produzir um composto de fórmula XII.

14. Composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 12, opcionalmente em conjunto com um agente terapêutico adicional.

15. Composição farmacêutica da Reivindicação 14, em que o agente terapêutico adicional é um antagonista do recetor AT₁.
16. Composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 12, para utilização em terapia.
17. Composto como reivindicado na Reivindicação 16, para utilização no tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doença renal.

Lisboa, 27 de junho de 2017