



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2501683 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 231/40 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)
C07D 257/06 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.23
(86)	Europeisk søknadsnr	10781884.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.11.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.09.26
(30)	Prioritet	2009.11.20, US, 263137 P 2010.06.30, US, 359914 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Oppfinner	IWAKI, Yuki, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA KAWANAMI, Toshio, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 0213, USA KSANDER, Gary Michael, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA MOGI, Muneto, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Substituerte karbamoylmetylaminoeddiksyrederivater som nye nepinhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	DE LOMBAERT S ET AL: "Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 - 1. Discovery and optimization of potency", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 5, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 145-150, XP004135805, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/0960-894X(94)00474-T LOMBAERT DE S ET AL: "DUAL INHIBITION OF NEUTRAL ENDOPEPTIDASE AND ANGIOTENSIN-CONVERTINGENZYME BY N-PHOSPHONOMETHYL AND N-CARBOXYALKYL DIPEPTIDES", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 4, no. 22, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 2715-2720, XP000569948, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/S0960-894X(01)80703-4

SUBSTITUERTE KARBAMOYLMETYLAMINOEDDIKSYREDERIVATER SOM NYE NEP-INHIBITORER

BESKRIVELSE

5

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Endogene atrielle natriuretiske peptider (ANP), også kalt atrielle natriuretiske faktorer (ANF) har vanddrivende, natriuretiske og vasorelaxerende funksjoner hos pattedyr. De naturlige ANF-peptidene er metabolsk inaktiverte, særlig av et nedbrytningsenzym som er påvist å svare til den enzymnøytrale endopeptidasen (NEP) 3.4.24.11 EC, også ansvarlig for *f.eks.* metabolsk inaktivering av enkefalin.

Nøytral endopeptidase (EC 3.4. 24.11, enkefalinase; atriopeptidase; NEP) er en sinkholdig metalloprotease som spalter forskjellige peptidsubstrater på aminosiden av hydrofobe rester [se *Pharmacol Rev*, bind 45, s. 87 (1993)]. Substrater for dette enzymet inkluderer, men er ikke begrenset til, atrialnatriuretisk peptid (ANP, også kjent som ANF), hjernenatriuretisk peptid (BNP), met- og leu-enkefalin, bradykinin, nevrokinin A, endotelin-1 og stoff P. ANP virker sterkt vasorelaxerende og natriuretisk [se *J Hypertens*, bind 19, s. 1923 (2001)]. Infusjon av ANP hos normale individer førte til en reproducerbar, markert forbedring av natriurese og diurese, inkludert økninger i fraksjonell utskillelse av natrium, urinmengde og glomerulær filtreringshastighet [se *J Clin Pharmacol*, bind 27, s. 927 (1987)]. ANP har imidlertid en kort halveringstid i sirkulasjonen, og NEP i nyrebarkmembraner har vist seg å være det viktigste enzymet som er ansvarlig for å bryte ned dette peptidet [se *Peptides*, bind 9, s. 173 (1988)]. Dermed bør inhibitorer av NEP (nøytrale endopeptidaseinhibitorer, NEPi) øke plasmanivået av ANP og forventes derfor å indusere natriuretiske og diuretiske effekter.

Dette enzymet er involvert i nedbrytningen av flere bioaktive oligopeptider og spalter peptidbindinger på aminosiden av hydrofobe aminosyrerester. De metaboliserte peptidene inkluderer atrielle natriuretiske peptider (ANP), bombesin, bradykinin, kalsitoningenerelatert peptid, endoteliner, enkefalin, nevrotsin, stoff P og vasoaktivt intestinalt peptid. Noen av disse peptidene har potente vasodilaterende og nevrohormonfunksjoner, diuretisk og natriuretisk aktivitet eller medierer atferdseffekter.

De Lombaert et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5(2) 145-150, 1995) offentliggjør visse fosfonsyrederivater som angis å ha aktivitet som NEP-inhibitorer.

De Lombaert et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(22) 2715-2720, 1994) offentliggjør visse N-karboksyalkyldipeptidderivater som angis å ha aktivitet som ACE-inhibitorer.

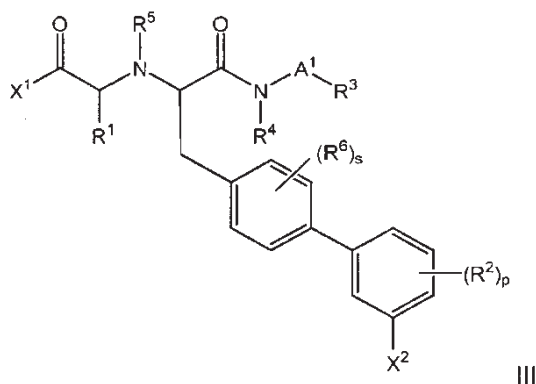
OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN:

Formålet med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe nye forbindelser som er nyttige som nøytrale endopeptidaseinhibitorer, f.eks. som inhibitorer av det ANF-nedbrytende enzymet hos pattedyr, for å forlenge og potensere de diuretiske, natriuretiske og vasodilaterende egenskapene av ANF i pattedyr, ved å hemme nedbrytningen av dette til mindre aktive metabolitter.

Forbindelsene i denne oppfinnelsen er således spesielt nyttige for behandlingen av tilstander og forstyrrelser som responderer på hemmingen av nøytral endopeptidase (NEP) EC 3.4. 24.11.

Oppfinnelsen vedrører forbindelsene, fremgangsmåtene for anvendelse av dem og anvendelser av dem som beskrevet i dette dokumentet. Eksempler på forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer forbindelsene ifølge hvilken som helst av formlene I' og I til IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette og forbindelsene i eksemplene.

Oppfinnelsen tilveiebringer derfor en forbindelse av formelen (III):



der:

- X^1 er OH, $-O-C_{1-7}$ -alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ -alkyl eller $-NHS(O)_2$ -benzyl, der R^a og R^b for hver forekomst er uavhengig H eller C_{1-7} -alkyl;
 R^1 er C_{1-6} -alkyl eller C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl, der alkyl eventuelt er substituert med benzyloksy, hydroksy eller C_{1-6} -alkoksy;
- 5 for hver forekomst R^2 er uavhengig C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, halo, C_{1-6} -alkyl, cyano eller trifluormetyl;
 R^4 og R^5 er uavhengig H eller C_{1-6} -alkyl;
 A^1 er en binding eller C_{1-3} -alkylenkjede;
- 10 R^3 er et 5- eller 6-leddet heteroaryl, C_{6-10} -aryl eller C_{3-7} -sykloalkyl, der hvert heteroaryl, aryl eller sykloalkyl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra gruppen som består av C_{1-6} -alkyl, halo, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, CO_2H og CO_2C_{1-6} -alkyl;
 R^6 for hver forekomst er uavhengig halo, hydroksy, C_{1-7} -alkoksy, halo, C_{1-7} -alkyl eller halo- C_{1-7} -alkyl; eller
- 15 R^4 , A^1-R^3 , sammen med nitrogenet som R^4 og A^1-R^3 er bundet til, danner et 4- til 7-leddet heterosyklyl eller et 5- til 6-leddet heteroaryl, der hver av disse eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra gruppen som består av C_{1-6} -alkyl, halo, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, CO_2H og CO_2C_{1-6} -alkyl; og m er 0 eller et heltall fra 1 til 5;
- 20 s er 0 eller et heltall fra 1 til 4;
 X^2 er halo; og
p er 0 et heltall fra 1 til 4; eller
et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.
- 25 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, ved å hemme den nøytrale endopeptidasen EC.3.4.24.11, kan forsterke de biologiske effektene av bioaktive peptider. Således har forbindelsene særlig nytte i behandlingen av en rekke forstyrrelser, inkludert hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonal hypertensjon, pulmonal arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom,
- 30 hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (diabetisk eller ikke-diabetisk), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel
- 35 dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodelering, plakkstabilisering,

myokardialt infarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), syklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteroneisme (primær og sekundær) og hyperkalsiuri, ascites. I tillegg, på grunn av deres evne til å potensierte effektene av ANF, har forbindelsene nytte ved behandling av glaukom. Som et ytterligere resultat av deres evne til å hemme den nøytrale endopeptidasen EC3.4.24.11 kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha aktivitet i andre terapeutiske områder, inkludert f.eks. ved behandling av menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, pre-eklampsi, endometriose og reproduktive forstyrrelser (spesielt mannlig og kvinnelig ufertbarhet, polycystisk ovariesyndrom, implantasjonssvikt). Forbindelsene ifølge oppfinnelsen skal også behandle astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerter, epilepsi, affektive forstyrrelser, slik som depresjon og psykotisk tilstand, slik som demens og geriatrisk forvirring, fedme og gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré og irritabel tarmsyndrom), sårtilheling (spesielt diabetiske og venøse sår og trykksår), septisk sjokk, syresekresjonsdysfunksjon, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

I en foretrukket utførelsesform er forbindelsene ifølge oppfinnelsen nyttige for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel (III) for anvendelse ved behandling av forstyrrelser eller sykdommer som responderer på hemmingen av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11 (NEP), hos et individ med behov for slik behandling, omfattende: administrering til individet av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge en hvilken som helst av formlene I-IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, slik at forstyrrelsen eller sykdommen som er responsiv på hemmingen av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11 (NEP) hos individet behandles.

I nok en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge en hvilken som helst av formlene III-IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

I nok en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen kombinasjoner inkludert en forbindelse ifølge en hvilken som helst av formlene III-IV eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav, og farmasøytiske kombinasjoner av ett eller flere terapeutisk aktive midler.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel (III) for anvendelse i hemming av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11 hos et individ med behov for slik behandling, omfattende: administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge en hvilken som helst av formlene I-IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, slik at nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11 hemmes.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Definisjon:

Med formål å tolke denne beskrivelsen vil følgende definisjoner gjelde med mindre noe annet er angitt, og hvis det er relevant, vil begrep som anvendes i entall, også inkludere flertall og omvendt.

Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «alkyl» til en fullstendig mettet forgrenet eller uforgrenet (eller rettkjedet eller lineær) hydrokarbonrest, omfattende 1 til 20 karbonatomer. Alkylet omfatter fortrinnsvis 1 til 6 karbonatomer, og mer foretrukket 1 til 4 karbonatomer. Representative eksempler på alkyl inkluderer metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-heksyl, 3-metylheksyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, *n*-heptyl. Begrepet «C₁₋₆alkyl» refererer til et hydrokarbon som har fra ett til seks karbonatomer. Begrepet «alkylen» refererer til et toverdig alkylradikal, der alkyl er som definert tidligere.

Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «haloalkyl» til et alkyl som definert i dette dokumentet, som er substituert med én eller flere halogrupper ifølge dette dokumentet. Fortrinnsvis kan haloalkylet være monohaloalkyl, dihaloalkyl eller polyhaloalkyl inkludert perhaloalkyl. Et monohaloalkyl kan ha et jod, brom, klor eller fluor innenfor alkylgruppen. Dihaloalkyl- og polyhaloalkylgrupper kan ha to eller flere av de samme haloatomene eller en kombinasjon av forskjellige halogrupper innenfor alkylet. Polyhaloalkylet inneholder fortrinnsvis opptil 12 eller 10 eller 8 eller 6 eller 4 eller 3 eller 2 halogrupper. Representative eksempler på haloalkyl er fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, klormetyl, diklormetyl, triklormetyl, pentafluoretyl,

heptafluorpropyl, difluorklormetyl, diklorfluormetyl, difluoretyl, difluorpropyl, dikloretyl og diklorpropyl. Et perhaloalkyl refererer til et alkyl der alle hydrogenatomene er erstattet med haloatomer. Begrepet «halo-C₁₋₆alkyl» refererer til et hydrokarbon som har én til seks karbonatomer og som er substituert med én eller flere halogrupper.

Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «alkoksy» til alkyl-O-, der alkyl er definert ovenfor i dette dokumentet. Representative eksempler på alkoksy inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, propoksy, 2-propoksy, butoksy, *tert*-butoksy, pentyloksy, heksyloksy, syklopropyloksy, sykloheksyloksy og lignende. Alkoksygruppene har fortrinnsvis rundt 1-6, mer foretrukket rundt 1-4 karboner.

Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «sykloalkyl» til mettede eller delvist umettede, monosykliske, bisykliske eller trisykliske hydrokarbongrupper på 3-12 karbonatomer, fortrinnsvis 3-8 eller 3-7 karbonatomer. I et bisyklisk og trisyklisk sykloalkylsystem er alle ringene ikke-aromatiske. Eksempler på monosykliske hydrokarbongrupper inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, syklopentenyl, sykloheksyl og sykloheksenyl. Eksempler på bisykliske hydrokarbongrupper inkluderer bornyl, dekahydronaftyl, bisyklo[2.1.1]heksyl, bisyklo[2.2.1]heptyl, bisyklo[2.2.1]heptenyl, bisyklo[2.2.2]oktyl. Eksempler på trisykliske hydrokarbongrupper inkluderer adamantyl. Begrepet «C₃₋₇-sykloalkyl» refererer til sykliske hydrokarbongrupper som har 3 til 7 karbonatomer.

Begrepet «aryl» refererer til monosykliske eller bisykliske aromatiske hydrokarbongrupper som har 6-10 karbonatomer i ringdelen. Begrepet «aryl» refererer også til en gruppe der den aromatiske ringen fusjoneres til én sykloalkylring, der radikalet av festingen er på den aromatiske ringen eller på den fusjonerte sykloalkylringen. Representative eksempler på aryl er fenyl, naftyl, heksahydroindyl, indanyl eller tetrahydronaftyl. Begrepet «C₆₋₁₀-aryl» refererer til aromatiske hydrokarbongrupper som har 6 til 10 karbonatomer i ringdelen.

Begrepet «arylalkyl» er et alkyl substituert med aryl. Representative eksempler på arylalkyl er benzyl eller fenyl-CH₂CH₂-. Begrepet «C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkyl» refererer til et hydrokarbon som har ett til seks karbonatomer, der hydrokarbonet er substituert med et aryl som har 6 til 10 karbonatomer.

Begrepet «heteroaryl» inkluderer monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl, som inneholder fra 5-10 ringelementer valgt fra karbonatomer og 1 til 5 heteroatomer, og hvert heteroatom er uavhengig valgt fra O, N eller S, der S og N kan være oksidert til forskjellige oksideringstilstander. For bisykliske heteroarylsystemer er systemet fullstendig aromatisk (dvs. at alle ringene er aromatiske).

Vanlige monosykliske heteroarylgrupper inkluderer tienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, isotiazol-3-yl, isotiazol-4-yl, isotiazol-5-yl, oksazol-2-yl, oksazol-4-yl, oksazol-5-yl, isoksazol-3-yl, isoksazol-4-yl, isoksazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, tetrazolyl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl eller pyridyl-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrazin-3-yl, 2-pyrazin-2-yl, pyrazin-4-yl, pyrazin-5-yl, 2-, 4- eller 5-pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl. Begrepet «heteroaryl» refererer også til en gruppe der en heteroaromatisk ring fusjoneres til én eller flere arylringer, der radikalet eller festepunktet er på den heteroaromatiske ringen eller på den fusjonerte arylringen. Representative eksempler på bisyklisk heteroaryl er indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizinyll, purinyll, kinolizinyll, kinolinyll, isokinolinyll, cinnolinyll, ftalazinyll, naftyridinyll, kinazolinyll, kinaksalinyll, fenantridinyll, fenatrolinyll, fenazinyll, fenotiazinyll, fenoksazinyll, benzisokinolinyll, tieno[2,3-b]furanlyll, furo[3,2-b]-pyranlyll, 5H-pyrido[2,3-d]-o-oksazinyll, 1H-pyrazolo[4,3-d]-oksazolyl, 4H-imidazo[4,5-d] tiazolyl, pyrazino[2,3-d]pyridazinyll, imidazo[2,1-b]tiazolyl, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyll, 7-benzo[b]tienyl, benzoksazolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoksapinyll, benzoksazinyll, 1H-pyrrolo[1,2-b][2]benzazapinyll, benzofuryll, benzotiofenyl, benzotiazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyll, pyrrolo[3,2-c]pyridinyll, pyrrolo[3,2-c]pyridinyll, pyrrolo[3,2-b]pyridinyll, imidazo[4,5-b]pyridinyll, imidazo[4,5-c]pyridinyll, pyrazolo[4,3-d]pyridinyll, pyrazolo[4,3-c]pyridinyll, pyrazolo[3,4-c]pyridinyll, pyrazolo[3,4-d]pyridinyll, pyrazolo[3,4-b]pyridinyll, imidazo[1,2-a]pyridinyll, pyrazolo[1,5-a]pyridinyll, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyll, imidazo[1,2-c]pyrimidinyll, pyrido[3,2-d]pyrimidinyll, pyrido[4,3-d]pyrimidinyll, pyrido[3,4-d]pyrimidinyll, pyrido[2,3-d]pyrimidinyll, pyrido[2,3-b]pyrazinyll, pyrido[3,4-b]pyrazinyll, pyrimido[5,4-d]pyrimidinyll, pyrazino[2,3-b]pyrazinyll eller pyrimido[4,5-d]pyrimidinyll. Når en heteroarylrest substitueres med hydroksy, vedrører oppfinnelsen også oksotautomerens dens. F.eks. inkluderer et oksadiazol substituert med hydroksy også okso-oksadiazol, også kjent som oksadiazolon. Tautomeriseringen er representert som følger:



Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «heterosyklyl» eller «heterosyklo» til en eventuelt substituert, mettet eller umettet ikke-aromatisk (delvis umettet) ring som er 4-, 5-, 6- eller 7-leddet monosyklisk, og inneholder minst ett heteroatom valgt fra O, S og N, der N og S også eventuelt kan oksideres til forskjellige oksideringstilstander. For et bisyklisk og trisyklisk heterosyklylringsystem defineres et ikke-aromatisk ringsystem som å være et ikke fullstendig eller delvist umettet ringsystem. Derfor inkluderer bisykliske og trisykliske heterosyklylringsystemer der én av de fusjonerte ringene er aromatiske, mens de(n) andre er ikke-aromatisk(e). I én utførelsesform representerer heterosyklylresten en mettet monosyklisk ring som inneholder fra 5-7 ringatomer og eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom, valgt fra O, S eller N. Den heterosykliske gruppen kan festes ved et heteroatom eller et karbonatom. Heterosyklylet kan inkludere fusjonerte eller brodannede ringer så vel som spirocycliske ringer. Eksempler på heterosyklyler inkluderer dihydrofuranyl, dioksolan, oksatianyl, tiomorfolino, oksiranyl, aziridiny, oksetanyl, oksepanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, pyrrolidiny, tetrahydropyranyl, piperidiny, morfolino, piperaziny, azepiny, oksapiny, oksaazepanyl, oksatianyl, tiepanyl, azepanyl, dioksepanyl og diazepanyl.

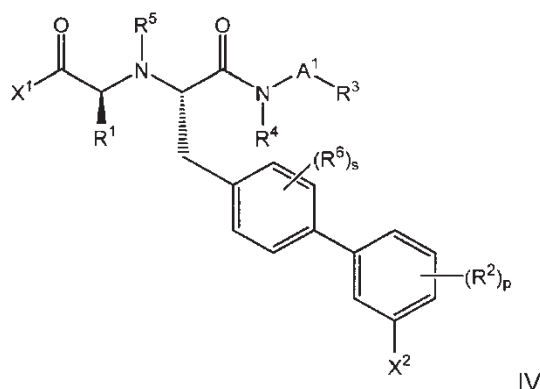
Begrepet «halogen» inkluderer fluor, brom, klor og jod. Begrepet «perhalogenert» refererer generelt til en rest der alle hydrogenene erstattes med halogenatomer.

Begrepet «heteroatom» inkluderer atomer av hvilket som helst annet element enn karbon eller hydrogen. Foretrukne heteroatomer er nitrogen, oksygen, svovel og fosfor. I én utførelsesform velges heteroatomene fra N, O og S.

Forbindelse ifølge oppfinnelsen:

Forskjellige utførelsesformer av oppfinnelsen beskrives i dette dokumentet. Det skal forstås at trekk spesifisert i hver utførelsesform kan kombineres med andre spesifiserte trekk for å tilveiebringe ytterligere utførelsesformer.

Visse forbindelser med formel III inkluderer forbindelser med formel IV:



- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , s og p har definisjonen med formel III, *ovenfor*.

I én utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der X^2 er et Cl. I et ytterligere aspekt av denne utførelsesformen er p 0.

De følgende utførelsesformene kan anvendes uavhengig av hverandre, sammen eller i hvilken som helst kombinasjon eller underkombinasjon:

- 15 I én utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller en hvilken som helst annen klasse og underklasse beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der A^1 er en binding eller CH_2 . I en ytterligere utførelsesform er A^1 en binding.
- 20 I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller en hvilken som helst annen klasse og underklasse beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^3 er et eventuelt substituert 5- eller 6-leddet heteroaryl. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^3 et 6-leddet ringheteroaryl valgt fra gruppen som består av pyrazin, pyridin, pyrimidin, pyranon
- 25 (f.eks. eventuelt substituert pyran-4-on, pyran-2-on, som f.eks. 3-hydroksy-pyran-4-on, 3-hydroksy-pyran-2-on), pyrimidinon og pyridinon (f.eks. eventuelt substituert pyridin-4-on eller pyridin-2-on, som f.eks. 3-hydroksy-1-metyl-pyridin-4-on eller 1-benzyl-pyridin-2-on). I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 et 5-leddet ringheteroaryl valgt fra gruppen som består av oksazol, pyrrol, pyrazol, isooksazol, triazol, tetrazol, oksadiazol (f.eks. 1-oksa-3,4-diazol, 1-oksa-
- 30

2,4-diazol), oksadiazolon (f.eks. oksadiazol-2-on), tiazol, isotiazol, tiofen, imidazol og tiadiazol. Andre representative eksempler på R^3 er oksazolon, tiazolon, oksadiazolon, triazolon, oksazolon, imidazolon, pyrazolon. I en ytterligere utførelsesform er de valgfrie substituentene på heteroarylet hver uavhengig C_{1-6} alkyl, halo, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, hydroksy, CO_2H eller CO_2C_{1-6} alkyl.

I et annet aspekt av utførelsesformen ovenfor vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller hvilke som helst av hvilke som helst andre klasser og underklasser beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^3 er tetrazol.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller hvilke som helst av hvilke som helst andre klasser og underklasser beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^3 er et eventuelt substituert 5- eller 6-leddet heteroaryl. I en ytterligere utførelsesform er de valgfrie substituentene på fenyl uavhengig C_{1-6} -alkyl, halo, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, CO_2H eller CO_2C_{1-6} -alkyl. I en ytterligere utførelsesform er fenyl substituert med CO_2H og ytterligere eventuelt substituert.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller hvilke som helst av hvilke som helst andre klasser og underklasser beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^1 er C_{1-6} -alkyl (dvs. metyl, etyl, propyl, isopropyl).

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller hvilke som helst av hvilke som helst andre klasser og underklasser beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^4 er H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller hvilke som helst av hvilke som helst andre klasser og underklasser beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der R^5 er H.

I en annen utførelsesform vedrører oppfinnelsen forbindelser ifølge formel III eller IV eller hvilke som helst av hvilke som helst andre klasser og underklasser beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der s er 0.

I en annen utførelsesform er R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 -, R^6 -, X^1 -, A^1 -, X^2 -, m-, s-, og p-gruppene de som defineres av R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 -, R^6 -, X^1 -, A^1 -, X^2 -, m-, s- og p-gruppene i eksempeldelen nedenfor.

- 5 I en annen utførelsesform er individuelle forbindelser ifølge oppfinnelsen de som er oppført i eksempeldelen nedenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 Det skal bemerkes at strukturen til noen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen inkluderer asymmetriske karbonatomer. Det skal følgelig forstås at isomerene som oppstår fra slik asymmetri (*f.eks.* alle enantiomerer og diastereomerer), er inkludert innen omfanget til denne oppfinnelsen, med mindre annet er angitt. Slike isomerer kan oppnås i en i det vesentlige ren form ved klassiske separeringsmetoder og ved stereokjemisk kontrollert syntese. Strukturene og de andre forbindelsene og restene omtalt i denne søknaden inkluderer videre også alle tautomerer derav.

15 Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «isomerer» til forskjellige forbindelser som har samme molekylformel, men avviker i atomenes oppstilling og konfigurasjon. Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «en optisk isomer» eller «en stereoisomer» til en hvilken som helst av de forskjellige stereoisomerkonfigurasjonene som kan eksistere for en gitt forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og inkluderer geometriske isomerer. Det skal forstås at en substituent kan bindes ved et kiralt sentrum i et karbonatom. Oppfinnelsen inkluderer derfor enantiomerer, diastereomerer eller racemater av forbindelsen. «Enantiomerer» er et par stereoisomerer som er ikke-overlagrede speilbilder av hverandre. En 1:1-blanding av et par enantiomerer er en «racemisk» blanding. Begrepet anvendes til å betegne en racemisk blanding der dette er hensiktsmessig. «Diastereoisomerer» er stereoisomerer som har minst to asymmetriske atomer, men som ikke er speilbilder av hverandre. Den absolutte stereokjemien er spesifisert ifølge Cahn-Ingold-Prelog-R-S-systemet. Når en 20 forbindelse er en ren enantiomer kan stereokjemien ved hvert kirale karbon spesifiseres enten med R eller S. Løste forbindelser hvis absolutte konfigurasjon er ukjent, kan betegnes (+) eller (-) avhengig av retningen (høyre- eller venstredreie) som de dreier planpolarisert lys ved natrium D-linjens bølgelengde. Visse forbindelser beskrevet i dette dokumentet inneholder ett eller 30 flere asymmetriske sentre eller akser og kan således gi opphav til enantiomerer, diastereomerer og andre stereoisomere former som kan defineres, i lys av absolutt stereokjemi, som (R)- eller (S)-. Den foreliggende oppfinnelsen er ment å

inkludere alle slike mulige isomerer, inkludert racemiske blandinger, optisk rene former og mellomliggende blandinger. Optisk aktive (*R*)- og (*S*)-isomerer kan fremstilles ved anvendelse av kirale syntoner eller kirale reagenser eller løses ved anvendelse av konvensjonelle fremgangsmåter. Hvis forbindelsen inneholder en dobbeltbinding, kan substituenten være *E*- eller *Z*-konfigurasjon. Hvis forbindelsen inneholder et disubstituert sykloalkyl, kan sykloalkylsubstituenten ha en *cis*- eller *trans*-konfigurasjon. Alle tautomere former er også ment å være inkludert.

Hvilket som helst asymmetrisk atom (f.eks. karbon eller lignende) av forbindelsen(e) ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være til stede i racemisk eller enantiomerisk anriket form, f.eks. (*R*)-, (*S*)- eller (*R,S*)-konfigurasjonen. I visse utførelsesformer har hvert asymmetriske atom minst 50 % enantiomerisk overskudd, minst 60 % enantiomerisk overskudd, minst 70 % enantiomerisk overskudd, minst 80 % enantiomerisk overskudd, minst 90 % enantiomerisk overskudd, minst 95 % enantiomerisk overskudd eller minst 99 % enantiomerisk overskudd i (*R*)- eller (*S*)-konfigurasjonen. Substituenten ved atomer med umettede bindinger kan om mulig være til stede i *cis*- (*Z*)- eller *trans*- (*E*)-formen.

Følgelig, som anvendt i dette dokumentet, kan en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen være i form av én av de mulige isomerene, rotamerene, atropisomerene, tautomerene eller blandingerne derav, f.eks. som i det vesentlige rene geometriske (*cis* eller *trans*) isomerer, diastereomerer, optiske isomerer (antipoder), racemater eller blandinger derav.

Hvilke som helst resulterende blandinger av isomerer kan separeres på grunnlag av de fysiske-kjemiske forskjellene mellom bestanddelene av de rene eller i det vesentlige rene geometriske eller optiske isomerene, diastereomerene eller racematene, f.eks. ved kromatografi og/eller fraksjonell krystallisering.

Hvilke som helst resulterende racemater av sluttprodukter eller mellomprodukter kan løses i de optiske antipodene ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved separering av de diastereomere saltene derav, oppnådd med en optisk aktiv syre eller base, og frigjøring av den optisk aktive sure eller basiske forbindelsen. En basisk rest kan således særlig benyttes for å løse forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i deres optiske antipoder, f.eks. ved fraksjonell krystallisering av et salt dannet med en optisk aktiv syre, f.eks. vinsyre, dibenzoylvinsyre, diacetylvinsyre, di-*O,O'*-*p*-toluoylvinsyre, mandelsyre, epleysyre eller kamfer-10-sulfonsyre. Racemiske

produkter kan også løses ved kiral kromatografi, f.eks. høytrykksvæskerkromatografi (HPLC) ved anvendelse av et kiralt adsorpsjonsmiddel.

5 Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «farmasøytisk akseptable salter» til salter som bevarer den biologiske effektiviteten og egenskapene til forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, og som typisk ikke er biologiske eller på annen måte uønsket. I mange tilfeller er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i stand til å danne syre- og/eller basesalter i kraft av nærværet av amino- og/eller karboksylgrupper eller tilsvarende grupper.

10

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan dannes med uorganiske syrer og organiske syrer, f.eks. acetat, aspartat, benzoat, besylat, bromid/hydrobromid, bikarbonat/karbonat, bisulfat/sulfat, kamfersulfonat, klorid/hydroklorid, klorteofyllonat, sitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, 15 glukonat, glukuronat, hippurat, hydrojodid/jodid, isetionat, laktat, laktobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulfat, naftoat, napsylat, nikotinat, nitrat, oktadekanoat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, fosfat/hydrogenfosfat/dihydrogenfosfat, polygalakturonat, propionat, stearat, suksinat, sulfosalisylat, tartrat, tosylat og trifluoracetatsalter.

20

Uorganiske syrer som saltene kan avledes fra inkluderer f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende.

25

Organiske syrer som saltene kan avledes fra inkluderer f.eks. eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, oksalsyre, maleinsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, toluensulfonsyre, sulfosalisylsyre og lignende. Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter kan dannes med uorganiske og organiske baser.

30

Uorganiske baser som saltene kan avledes fra inkluderer f.eks. ammoniumsalter og metaller fra kolonnene I til XII i det periodiske systemet. I visse utførelsesformer avledes saltene fra natrium, kalium, ammonium, kalsium, magnesium, jern, sølv, sink og kobber; særlig egnede salter inkluderer ammonium-, kalium-, natrium-, kalsium- og magnesiumsalter.

35

Organiske baser som saltene kan avledes fra inkluderer f.eks. primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer, inkludert naturlig

forekommende substituerte aminer, sykliske aminer, basiske ionebyttedepikser og lignende. Visse organiske aminer inkluderer isopropylamin, benzatin, kolinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin og trometamin.

- 5 De farmasøytisk akseptable saltene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan syntetiseres fra en moderforbindelse, en basisk eller sur rest, ved konvensjonelle kjemiske fremgangsmåter. Slike salter kan generelt fremstilles ved omsetning av frie syreformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den hensiktsmessige basen (som f.eks. Na-, Ca-, Mg- eller K-hydroksid, karbonat, bikarbonat eller lignende) eller ved omsetning av frie baseformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den hensiktsmessige syren. Slike reaksjoner utføres vanligvis i vann eller i et organisk løsningsmiddel eller i en blanding av de to. Generelt er anvendelse av ikke-vandige medier som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril ønskelig der dette er praktisk. Liste over ytterligere egnede salter kan finnes i f.eks. «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20. utg., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); og i «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» av Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Tyskland, 2002).
- 10
- 15
- 20 Hvilken som helst formel i dette dokumentet er også ment å representere umerkede former så vel som isotopisk merkede former av forbindelsene. Hvilket som helst hydrogen representert ved «H» i hvilken som helst av formlene i dette dokumentet er f.eks. ment å representere alle isotope former av hydrogen (f.eks. ^1H , ^2H eller D, ^3H); hvilket som helst karbon representert av «C» i hvilken som helst av formlene i dette dokumentet er ment å representere alle isotope former av karbon (f.eks. ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); hvilket som helst nitrogen representert av «N» er ment å representere alle isotope former av nitrogen (f.eks. ^{14}N , ^{15}N). Andre eksempler på isotoper som er inkludert i oppfinnelsen inkluderer isotoper av oksygen, svovel, fosfor, fluor, jod og klor, slik som ^{18}F ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S ^{36}Cl , ^{125}I .
- 25
- 30 Oppfinnelsen inkluderer forskjellige isotopisk merkede forbindelser ifølge dette dokumentet, f.eks. de som radioaktive isotoper, slik som ^3H , ^{13}C og ^{14}C er til stede i. I én utførelsesform forekommer atomene i formlene i dette dokumentet i sine naturlige proporsjoner. I en annen utførelsesform kan ett eller flere hydrogenatomer anrikes i ^2H ; og/eller ett eller flere karbonatomer kan anrikes i ^{11}C , ^{13}C eller ^{14}C ; og/eller ett eller flere karbonatomer kan anrikes i ^{14}N . Slike isotopisk merkede forbindelser er nyttige i metabolske studier (med ^{14}C), reaksjonskinetiske studier (med f.eks. ^2H eller ^3H), deteksjons- eller
- 35

billeddiagnostiske fremgangsmåter, slik som positronemisjonstomografi (PET) eller enkeltfotonemisjonsberegnet tomografi (SPECT), inkludert legemiddel- eller substratvevsfordelingsanalyser eller i radioaktiv behandling av pasienter. Nærmere bestemt kan en ^{18}F eller merket forbindelse være særlig ønskelig for PET- eller SPECT-studier. Isotopisk merkede forbindelser ifølge denne oppfinnelsen og promedikamenter derav kan generelt fremstilles ved utførelse av prosedyrene offentliggjort i skjemaene eller i eksemplene og fremstillinger beskrevet nedenfor ved å substituere en lett tilgjengelig isotopisk merket reagens med en ikke-isotopisk merket reagens.

Videre kan anriking med tyngre isotoper, særlig deuterium (dvs. ^2H eller D) gi visse terapeutiske fordeler som følge av større metabolsk stabilitet, f.eks. økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav eller en forbedring i terapeutisk indeks. Det er forstått at deuterium i denne sammenhengen regnes som en substituent av en forbindelse av formelen I til IV. Konsentrasjonen av en slik tyngre isotop, spesifikt deuterium, kan defineres av den isotope anrikelsesfaktoren. Begrepet «isotop anrikelsesfaktor» som anvendt i dette dokumentet, angir forholdet mellom andelen av en spesifisert isotop og den naturlige andelen av isotopen. Hvis en substituent i en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen betegnes deuterium, har en slik forbindelse en isotop anrikelsesfaktor for hvert betegnede deuteriumatom på minst 3500 (52,5 % deuteriuminkorporering ved hvert betegnet deuteriumatom), minst 4000 (60 % deuteriuminkorporering), minst 4500 (67,5 % deuteriuminkorporering), minst 5000 (75 % deuteriuminkorporering), minst 5500 (82,5 % deuteriuminkorporering), minst 6000 (90 % deuteriuminkorporering), minst 6333,3 (95 % deuteriuminkorporering), minst 6466,7 (97 % deuteriuminkorporering), minst 6600 (99 % deuteriuminkorporering) eller minst 6633,3 (99,5 % deuteriuminkorporering).

Isotopisk anrikede forbindelser ifølge formlene I til IV kan generelt fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter som er kjent for fagfolk innen teknikken eller ved prosesser som er analoge med dem beskrevet i de medfølgende eksemplene og fremstillingene ved anvendelse av en hensiktsmessig isotopisk anriket reagens i stedet for den ikke-anrikede reagensen som er benyttet tidligere.

Farmasøytisk akseptable solvater ifølge oppfinnelsen inkluderer de der krystalliseringsløsningsmidlet kan være isotopisk substituert, f.eks. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen, dvs. forbindelser med formelen III eller IV som inneholder grupper i stand til å virke som donorer og/eller akseptorer for hydrogenbindinger, kan være i stand til å danne kokrystaller med egnede kokrystalldannere. Disse kokrystallene kan fremstilles fra forbindelser med formel III eller IV ved kjente fremgangsmåter for kokrystalldannelse. Slike prosedyrer inkluderer maling, oppvarming, parallell sublimering, parallell smelting eller å bringe løsningsforbindelser med formel III eller IV i kontakt med kokrystalldanneren under krystalliseringstilstander og isolering av således dannede kokrystaller. Egnede kokrystalldannere inkluderer de som er beskrevet i WO 2004/078163. Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen ytterligere kokrystaller omfattende en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Som anvendt i dette dokumentet inkluderer begrepet «farmasøytisk akseptabel bærer» en hvilken som helst og alle løsningsmidler, dispergeringsmidler, belegningsmidler, surfaktanter, antioksidanter, konserveringsmidler (f.eks. antibakterielle midler, antifungale midler), isotoniske stoffer, absorpsjonsforsinkende midler, salter, konserveringsmidler, legemidler, legemiddelstabilisatorer, bindemidler, hjelpestoffer, desintegreringsmidler, smøremidler, søtningsmidler, smakstilsetningsmidler, fargestoffer og lignende samt kombinasjoner derav, som ville være kjent for de med ferdigheter innen teknikken (se f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utg. Mack Printing Company, 1990, s. 1289- 1329). Med mindre en eventuell konvensjonell bærer er uforenlig med den aktive ingrediensen, er den også tenkt anvendt i de terapeutiske eller farmasøytiske sammensetningene.

Begrepet «en terapeutisk effektiv mengde» av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen refererer til en mengde av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som vil fremkalle den biologiske eller medisinske responsen hos et individ, f.eks. reduksjon eller hemming av en enzym- eller proteinaktivitet eller forbedring av et symptom, bedring av en tilstand, langsom eller forsinket sykdomsprogresjon eller forhindring av en sykdom osv. I en ikke-begrensende utførelsesform refererer begrepet «en terapeutisk effektiv mengde» til mengden av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som når den administreres til et individ er effektiv til (1) minst delvis bedre, hemme, forebygge og/eller lindre en tilstand, en forstyrrelse eller en sykdom eller et symptom på dette (i) lindret av hemmingen av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11 eller (ii)

forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet eller (iii) karakterisert ved unormal aktivitet av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11; eller (2) å redusere eller hemme aktiviteten av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11; eller (3) å redusere eller hemme uttrykkningen av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11. I en annen ikke-begrensende utførelsesform refererer begrepet «en terapeutisk effektiv mengde» til mengden av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som når den administreres til en celle eller et vev eller et ikke-cellulært biologisk materiale eller et medium, er effektiv til minst delvis å redusere eller hemme aktiviteten til nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11; eller minst delvis å redusere eller hemme uttrykkningen av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11

Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «individ» til et dyr. Vanligvis er dyret et pattedyr. Et individ refererer også f.eks. til primater (*f.eks.* mennesker), kyr, sauer, geiter, hester, hunder, katter, kaniner, rotter, mus, fisk, fugler og lignende. I visse utførelsesformer er individet et primat. I enda andre utførelsesformer er individet et menneske. Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «hemme», «hemming» eller «hemmer» til reduksjonen eller undertrykkningen av en gitt tilstand, en forstyrrelse eller en vesentlig reduksjon i den grunnleggende aktiviteten til en biologisk aktivitet eller prosess.

Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet «behandle», «behandler» eller «behandling» av hvilken som helst sykdom eller forstyrrelse til en utførelsesform, for å lindre sykdommen eller forstyrrelsen (dvs. sinke eller stoppe eller redusere utviklingen av sykdommen eller minst ett av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform refererer «behandle», «behandler» eller «behandling» til bedring eller lindring av minst én fysisk parameter, inkludert de som pasienten kanskje ikke merker. I enda en annen utførelsesform refererer «behandle», «behandler» eller «behandling» til modulering av sykdommen eller forstyrrelsen, enten fysisk, (*f.eks.* stabilisering av et merkbart symptom), fysiologisk, (*f.eks.* stabilisering av en fysisk parameter) eller begge. I enda en annen utførelsesform refererer «behandle», «behandler» eller «behandling» til forebyggelse eller forsinkelse av forekomsten eller utviklingen eller progresjonen av sykdommen eller forstyrrelsen.

Som anvendt i dette dokumentet har et individ «behov for» en behandling hvis dette individet biologisk, medisinsk eller med henblikk på livskvalitet ville hatt fordel av en slik behandling.

Som anvendt i dette dokumentet skal begrepet «en, » «et», «den/det» og tilsvarende begrep anvendt i sammenheng med den foreliggende oppfinnelsen (spesielt i sammenheng med kravene) konstrueres til å dekke både entall og flertall, med mindre noe annet er angitt i dette dokumentet eller sammenhengen klart tilsier noe annet.

Alle fremgangsmåter beskrevet i dette dokumentet kan utføres i hvilken som helst egnet rekkefølge, med mindre noe annet er angitt i dette dokumentet eller sammenhengen på annen måte klart tilsier noe annet. Anvendelsen av hvilket som helst og alle eksemplene eller eksempeluttrykk (f.eks. «slik som») tilveiebrakt i dette dokumentet, er ment bare for å belyse oppfinnelsen bedre og utgjør ingen begrensning på omfanget av oppfinnelsen ellers omfattet av kravene.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppnås enten i fri form, som et salt derav eller som promedikamentderivater derav.

Når både en basisk gruppe og en sur gruppe er til stede i det samme molekylet, kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen også danne interne salter, f.eks. zwitterioniske molekyler.

Promedikamenter av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som omdannes *in vivo* til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er også offentliggjort. Et promedikament er en aktiv eller inaktiv forbindelse som modifiseres kjemisk gjennom fysiologisk påvirkning *in vivo*, slik som hydrolyse, metabolisme og lignende, til en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen etter administrering av promedikamentet til et individ. Egnetheten og metodene involvert i fremstilling og anvendelse av promedikamenter er velkjente for de med ferdigheter innen teknikken. Promedikamenter kan deles konseptuelt i to ikke-eksklusive kategorier, bioforløperpromedikamenter og bærerpromedikamenter. Se *The Practice of Medicinal Chemistry*, kapittel 31-32 (utg. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generelt er bioforløperpromedikamenter forbindelser som er inaktive eller har lav aktivitet sammenlignet med den tilsvarende aktive legemiddelforbindelsen, som inneholder én eller flere beskyttelsesgrupper og omdannes til en aktiv form ved metabolisme eller solvolyse. Både den aktive legemiddelformen og hvilke som helst frigjorte metabolske produkter bør ha akseptabelt lav toksisitet. Bærerpromedikamenter er legemiddelforbindelser som inneholder en transportrest, f.eks. som forbedrer

opptak og/eller lokalisert levering til ett eller flere virkesteder. Ønskelig for et slikt bærerpromedikament er bindingen mellom legemiddelresten og transportresten en kovalent binding, promedikamentet er inaktivt eller mindre aktivt enn legemiddelforbindelsen, og hvilken som helst frigjort transportrest er akseptabelt ikke-toksisk. For promedikamenter der transportresten er ment å forbedre opptak, bør frigjøringen av transportresten vanligvis være hurtig. I andre tilfeller er det ønskelig å benytte en rest som tilveiebringer langsom frigjøring, *f.eks.* visse polymerer eller andre enheter, slik som syklodekstriner. Bærerpromedikamenter kan *f.eks.* anvendes til å forbedre én eller flere av de følgende egenskapene: økt lipofilisitet, økt varighet av farmakologiske effekter, økt stedsspesifisitet, redusert toksisitet og bivirkninger og/eller forbedring i legemiddelformulering (*f.eks.* stabilitet, vannløselighet, undertrykkelse av en uønsket organoleptisk eller fysiokjemisk egenskap). Lipofilisitet kan *f.eks.* økes ved forestring av (a) hydroksylgrupper med lipofile karboksylsyrer (*f.eks.* en karboksylsyre som har minst én lipofil rest) eller (b) karboksylsyregrupper med lipofile alkoholer (*f.eks.* et alkohol som har minst én lipofil rest, *f.eks.* alifatiske alkoholer).

Eksempelpromedikamenter er *f.eks.* estere av frie karboksylsyrer og S-acylderivater av tioler og O-acylderivater av alkoholer eller fenoler, der acyl har en betydning ifølge dette dokumentet. Passende promedikamenter er ofte farmasøytisk akseptable esterderivater som kan omdannes ved solvolyse under fysiologiske tilstander til moderkarboksylsyren, *f.eks.* lavere alkylestere, sykloalkylestere, lavere alkenylestere, benzylestere, mono- eller disubstituerte lavere alkylestere, slik som ω -(amino, mono- eller di-lavere alkylamino, karboksy, lavere alkoksykarbonyl)-lavere alkylestere, α -(lavere alkanoyloksy, lavere alkoksykarbonyl eller di-lavere alkylaminokarbonyl)-lavere alkylestere, slik som pivaloyloksymetylesteren og lignende som vanligvis anvendes i teknikken. Aminer er i tillegg maskert som arylkarbonyloksymetylsubstituerte derivater som spaltes ved esteraser *in vivo* som frigjør det frie legemidlet og formaldehydet (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Legemidler som inneholder en sur NH-gruppe, slik som imidazol, imid, indol og lignende, er videre maskert med N-acyloksymetylgrupper (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Hydroksygrupper er maskert som estere og etere. EP 039,051 (Sloan and Little) offentliggjør Mannich-base-hydroksaminsyre-promedikamenter, deres fremstilling og anvendelse.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, inkludert deres salter, kan videre også oppnås i form av deres hydrater eller inkludere andre løsningsmidler som ble anvendt for deres krystallisering.

5 Generelt synteseskjema:

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i de følgende skjemaene, eksemplene og ved anvendelse av teknikkgjennkjente metoder. Alle forbindelser beskrevet i dette dokumentet er inkludert i oppfinnelsen som forbindelser. Forbindelser ifølge
10 oppfinnelsen kan syntetiseres ifølge minst én av fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene 1-3.

Innenfor denne tekstens omfang betegnes bare en enkelt fjernbar gruppe som ikke er en bestanddel av det særlig ønskede sluttproduktet av forbindelsene
15 ifølge den foreliggende oppfinnelsen en «beskyttelsesgruppe», med mindre sammenhengen angir noe annet. Beskyttelsen av funksjonelle grupper ved slike beskyttelsesgrupper, beskyttelsesgruppene selv og deres spaltingsreaksjoner er f.eks. beskrevet i standardreferanseverker, slik som J. F. W. McOmie, «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum Press, London and New York 1973, i T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective
20 Groups in Organic Synthesis», tredje utgave, Wiley, New York 1999.

Salter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som har minst én saltdannende gruppe kan fremstilles på en måte som er kjent i seg selv. Salter av
25 forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som f.eks. har syregrupper, kan f.eks. dannes ved behandling av forbindelsene med metallforbindelser, slik som alkalimetallsalter av egnede organiske karboksylsyrer, f.eks. natriumsaltet av 2-etylheksanosyre, med organiske alkalimetall- eller jordalkalimetallforbindelser, slik som de tilsvarende hydroksidene, karbonatene eller hydrogenkarbonatene, slik som
30 natrium eller kaliumhydroksid, karbonat eller hydrogenkarbonat, med tilsvarende kalsiumforbindelser eller med ammoniakk eller et egnet organisk amin, støkiometriske mengder eller bare et lite overskudd av det saltdannende midlet som foretrukket anvendes. Syreaddisjonssalter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppnås på vanlig måte, f.eks. ved behandling av forbindelsene med en
35 syre eller en egnet anionbyttereagens. Interne salter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som inneholder syre- og basesaltdannende grupper, f.eks. en fri karboksygruppe og en fri aminogruppe, kan dannes, f.eks. ved

nøytralisering av salter, slik som syreaddisjonssalter, til det isoelektriske punktet, *f.eks.* med svake baser eller ved behandling med ionebyttere.

5 Salter kan omdannes på vanlig måte til de frie forbindelsene; metall- og ammoniumsalter kan omdannes *f.eks.* ved behandling med egnede syrer, og syreaddisjonssalter, *f.eks.* ved behandling med et egnet basisk middel.

10 Blandinger av isomerer som kan oppnås ifølge oppfinnelsen, kan separeres på en måte kjent i seg selv til de individuelle isomerene; diastereoisomerer kan separeres *f.eks.* ved fordeling mellom polyfasiske løsningsmiddelblandinger, rekrystallisering og/eller kromatografisk separering, *f.eks.* over silikagel eller ved *f.eks.* mellomtrykksvæskerkromatografi over en kolonne med omvendt fase, og racemater kan separeres *f.eks.* ved dannelsen av salter med optisk rene saltdannende reagenser og separering av den således oppnåelige
15 blandingen av diastereoisomerer, *f.eks.* ved hjelp av fraksjonell krystallisering eller ved kromatografi over optisk aktive kolonnematerialer.

20 Mellomprodukter og sluttprodukter kan bearbeides og/eller renses ifølge standardfremgangsmåter, *f.eks.* ved anvendelse av kromatografiske fremgangsmåter, fremgangsmåter for fordeling, (re-)krystallisering og lignende.

Følgende gjelder generelt for alle prosesser nevnt ovenfor i dette dokumentet ovenfor og fremover.

25 Alle de ovennevnte prosesstrinnene kan utføres under reaksjonsforhold som er kjent i seg selv, inkludert de som er spesifikt nevnt, i fravær eller vanligvis i nærvær av løsningsmidler eller fortynningsmidler, inkludert *f.eks.* løsningsmidler eller fortynningsmidler som er inerte mot de anvendte reagensene og løser dem opp, i fravær eller nærvær av katalysatorer, kondenserings- eller
30 nøytraliseringsmidler, *f.eks.* ionebyttere, slik som kationbyttere, *f.eks.* i H⁺-formen, avhengig av arten av reaksjonen og/eller av reaktantene ved redusert, normal eller forhøyet temperatur, *f.eks.* i et temperaturområde fra rundt -100 °C til rundt 190 °C, inkludert *f.eks.* fra rundt -80 °C til rundt 150 °C, *f.eks.* ved fra -80 til -60 °C, ved romtemperatur, ved fra
35 -20 til 40 °C eller ved reflukstemperatur, under atmosfærisk trykk eller i en lukket beholder, der hensiktsmessig under trykk, og/eller i en inert atmosfære, *f.eks.* under en argon- eller nitrogenatmosfære.

I alle stadiene av reaksjonene kan blandinger av isomerer som dannes, separeres i de individuelle isomerene, f.eks. diastereoisomerer eller enantiomerer eller i hvilke som helst ønskede blandinger av isomerer, f.eks. racemater eller blandinger av diastereoisomerer, f.eks. analogt med fremgangsmåtene beskrevet under «ytterligere prosesstrinn».

Løsningsmidlene som er egnet for hvilken som helst bestemt reaksjon kan velges fra inkluderer de som nevnes spesifikt eller f.eks. vann, estere, slik som lavere alkyl-lavere alkanoter, f.eks. etylacetat, etere, slik som alifatiske etere, f.eks. dietyleter eller sykliske etere, f.eks. tetrahydrofuran eller dioksan, flytende aromatiske hydrokarboner, slik som benzen eller toluen, alkoholer, slik som metanol, etanol eller 1- eller 2-propanol, nitriler, slik som acetonitril, halogenerte hydrokarboner, slik som metylenklorid eller kloroform, syreamider, slik som dimetylformamid eller dimetylacetamid, baser, slik som heterosykliske nitrogenbaser, f.eks. pyridin eller *N*-metylpyrrolidin-2-on, karboksylsyreanhydrider, slik som lavere alkanoinisyreanhydrider, f.eks. eddiksyreanhydrid, sykliske, rettkjedede eller forgrenede hydrokarboner, slik som sykloheksan, heksan eller isopentan, metylsykloheksan eller blandinger av disse løsningsmidlene, f.eks. vandige løsninger, med mindre annet er angitt i beskrivelsen av prosessene. Slike løsningsmiddelblandinger kan også anvendes i bearbeiding, f.eks. ved kromatografi eller fordeling.

Forbindelsene, inkludert saltene deres, kan også oppnås i form av hydrater eller krystallene deres kan f.eks. inkludere løsningsmidlet som anvendes for krystallisering. Forskjellige krystallinske former kan være til stede.

Oppfinnelsen vedrører også de formene av prosessen der en forbindelse som kan oppnås som et mellomprodukt på hvilket som helst stadium i prosessen anvendes som utgangsmateriale og de gjenværende prosesstrinnene utføres eller der et utgangsmateriale dannes under reaksjonsforholdene eller anvendes i form av et derivat, f.eks. i en beskyttet form eller i form av et salt eller en forbindelse som kan oppnås av prosessen ifølge oppfinnelsen fremstilles under prosessforholdene og prosesseres videre *in situ*.

Alle utgangsmaterialer, byggeblokker, reagenser, syrer, baser, dehydreringsmidler, løsningsmidler og katalysatorer som benyttes til å

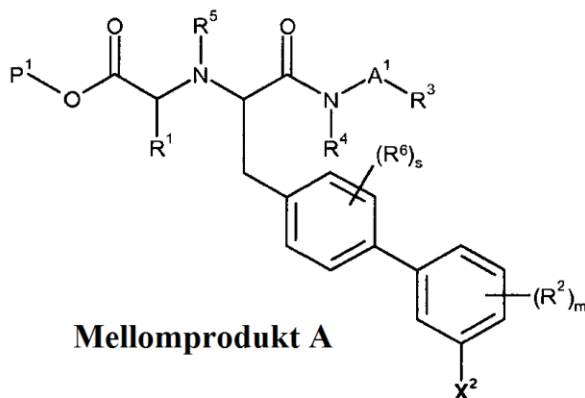
syntetisere forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles av fremgangsmåter for organisk syntese som er kjent for de med ferdigheter innen teknikken (Houben-Weyl 4. utg. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, bind 21).

5

Vanligvis kan forbindelsene ifølge formel III eller IV fremstilles ifølge skjemaene 1-7 tilveiebrakt *nedenfor*.

10

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen av formel III der X^1 er hydroksy kan fremstilles ved hydrolyse av mellomprodukt **A**, der A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m har definisjonen av formel I' eller I, *ovenfor*; og P^1 er hensiktsmessige beskyttende grupper som er valgt fra, men ikke begrenset til, metyl, etyl eller *tert*-butyl eller metoksybenzyl eller benzyl.



15

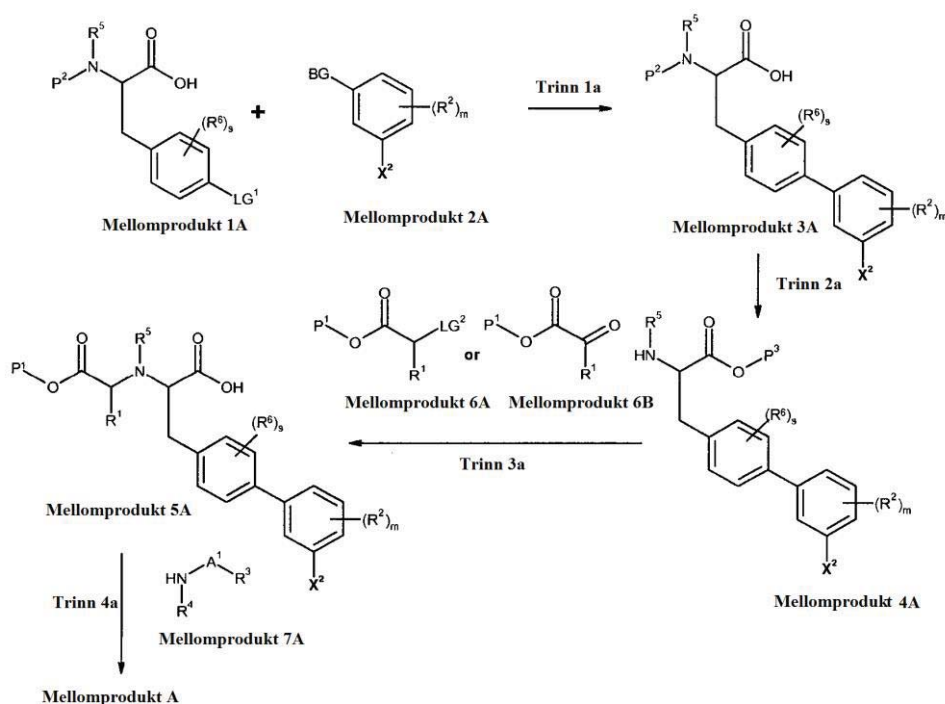
Standardfremgangsmåter kan anvendes for hydrolyse av mellomproduktet A ved anvendelse av en base valgt fra, men ikke begrenset til, NaOH, KOH eller LiOH eller en syre valgt fra, men ikke begrenset til, TFA, HCl eller BCl₃. Når P^1 er benzyl eller metoksybenzyl, er en foretrukket fremgangsmåte for avbeskyttelsen hydrogenering i nærværet av en katalysator slik som, men ikke begrenset til, palladium-på-karbon.

20

I noen tilfeller er ikke hydrolysen av mellomprodukt A nødvendig; f.eks. når mellomprodukt A er en forbindelse ifølge oppfinnelsen med formel III der X^1 er O-alkyl.

25

Skjema 1 illustrerer syntesen av mellomprodukt **A**. Mellomproduktet **A** kan fremstilles ifølge de følgende generelle prosedyrene beskrevet i skjema 1, der A^1 , P^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s og m er som definert tidligere definert.



Skjema 1

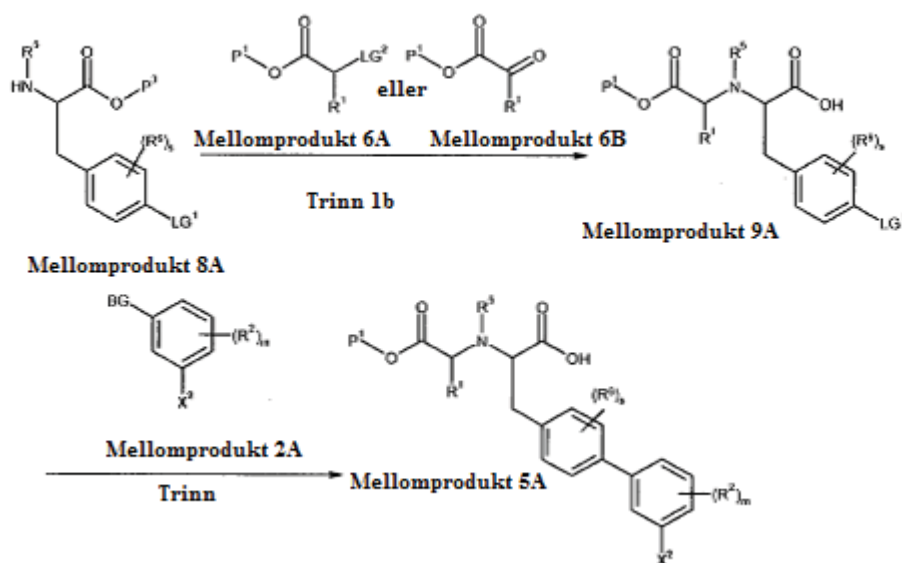
- 5 I trinn 1a, kan mellomproduktet **3A** fremstilles ved krysskobling av et mellomprodukt **1A**, der P^2 er hensiktsmessige beskyttelsesgrupper valgt fra, men ikke begrenset til, *t*-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, fluorenylmetyloksykarbonyl, benzyl eller metoksybenzyl, og der LG^1 er en utgående gruppe valgt fra, men ikke begrenset til, halo (f.eks. brom, klor eller jod) eller trifluormetansulfonyloksy med et mellomprodukt **2A** der R^2 og m er som tidligere beskrevet, og der BG er hensiktsmessige grupper valgt fra, men ikke begrenset til, borsyre, borholdig syre, trifluorborat eller borholdig ester. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert Suzuki-Miyaura-kobling av mellomproduktet **1A** med mellomproduktet **2A** ved anvendelse av palladiumarter, slik som, men ikke begrenset til, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ eller $Pd(OAc)_2$ med en fosfinligand slik som, men ikke begrenset til, PPh_3 , $dppf$, Pcy_3 eller $P(t-Bu)_3$ og en base, slik som, men ikke begrenset til, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $NaO-t-Bu$ eller $KO-t-Bu$.
- 10
- 15
- 20 I trinn 2a kan mellomproduktet **4A** fremstilles ved hensiktsmessig beskyttelse av et mellomprodukt **3A** der P^3 er en beskyttelsesgruppe, slik som, men ikke begrenset til, *t*-butyl, metyl, benzyl, fluorenylmetyl, allyl eller metoksybenzyl; etterfulgt av en hensiktsmessig avbeskyttelse av P^2 -gruppen.

- I trinn 3a kan mellomproduktet **5A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **4A** der R^2 , R^5 , R^6 , s, m og P^3 er som definert tidligere med et mellomprodukt **6A** der R^1 og P^1 er som definert tidligere ovenfor og der LG^2 er en utgående gruppe
- 5 valgt fra, men ikke begrenset til, trifluormetansulfonyloksy, toluensulfonyloksy, metansulfonyloksy, jod, brom og klor, etterfulgt av en avbeskyttelse av P^3 ved anvendelse av en hensiktsmessig fremgangsmåte. Alternativt kan mellomproduktet **5A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **4A** med et mellomprodukt **6B** der R^1 og P^1 er som definert ovenfor, etterfulgt av
- 10 avbeskyttelse av P^3 ved anvendelse av en hensiktsmessig fremgangsmåte. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert alkylering av mellomproduktet **4A** med mellomproduktet **6A** ved anvendelse av en base slik som, men ikke begrenset til, tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin eller K_2CO_3 ; eller reduktiv amineringstilstand av mellomproduktet **4A** med
- 15 mellomproduktet **6B**, under tilstander, slik som hydrogenering i nærværet av en katalysator, slik som palladium-på-karbon eller reduksjon ved anvendelse av en reduktiv reagens (f.eks. $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ eller $NaBH_3CN$) i nærværet av eller fraværet av en syre, slik som eddiksyre, TFA eller $Ti(i-PrO)_4$.
- 20 I trinn 4a kan mellomproduktet **A** fremstilles ved kobling av et mellomprodukt **5A** der P^1 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , s og m er som definert tidligere med et mellomprodukt **7A** der A^1 , R^3 og R^4 er som definert tidligere. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert, men ikke begrenset til, omdanning av mellomproduktet **5A** til et tilsvarende oksazolidin-2,5-dion, ved anvendelse av reagenser, slik som
- 25 trifosgen, karbonyldiimidazol, 4-nitrofenylklorformiat eller disuksinimidylkarbonat, omdanning av mellomproduktet **5A** til et tilsvarende syrehaloid, ved anvendelse av reagenser, slik som tionylklorid eller oksalyklorid eller omdanning av mellomproduktet **5A** til et tilsvarende blandet anhydrid ved anvendelse av reagenser, slik som $ClC(O)O$ -isobutyl, 2,4,6-triklorbenzoylklorid
- 30 eller propylfosfonsyreanhydridsyklisk trimer (T3P), etterfulgt av omsetning av oksazolidin-2,5-dionet, syrehaloidet eller det blandede anhydridet med mellomproduktet **7A** i nærværet eller fraværet av en base, slik som tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin) eller K_2CO_3 . Alternativt kan mellomproduktet **5A** forbindes med mellomproduktet **7A** ved anvendelse av
- 35 peptidkondenseringsreagenser, inkludert, men ikke begrenset til, disykloheksylkarbodiimid (*DCC*), diisopropylkarbodiimid (*DIC*), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid (*EDC HCl*), benzotriazol-1-yl-oksy-

tris-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorofosfat (PyBOP) eller benzotriazol-1-yl-oksy-tris-(dimetylamino)-fosfoniumheksafluorofosfat (BOP) i nærværet av eller fraværet av en reagens, slik som 1-hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol eller dimetylamino-pyridin.

5

Skjema 2 illustrerer syntesen av mellomprodukt **5A**. Mellomproduktet **5A** kan også fremstilles ifølge de følgende prosedyrene beskrevet i skjema 2, der BG, LG¹, LG², P¹, P³, R¹, R² og m er som definert tidligere.



10

Skjema 2

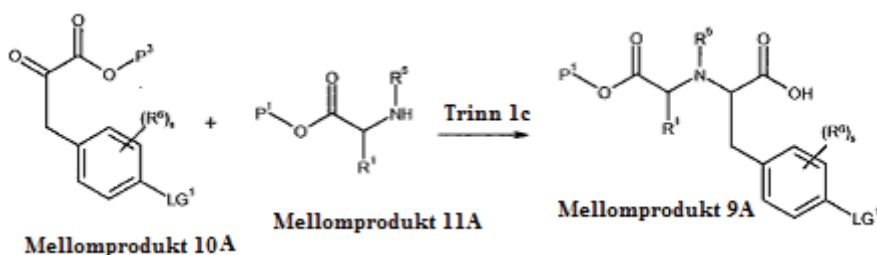
I trinn 1b kan mellomproduktet **9A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **8A** der LG¹, R⁵, R⁶, s og P³ er beskrevet tidligere med et mellomprodukt **6A** der R¹, P¹ og LG² er som beskrevet tidligere, etterfulgt av en hensiktsmessig avbeskyttelse av den beskyttende gruppen P³. Alternativt kan mellomproduktene **9A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **8A** med et mellomprodukt **6B** der P¹ og R¹ er som beskrevet tidligere, etterfulgt av en hensiktsmessig avbeskyttelse av den beskyttende gruppen P³. Kjente reaksjonsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert alkylering av mellomproduktet **8A** med mellomproduktet **6A** ved anvendelse av en base, slik som, men ikke begrenset til, tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin eller K₂CO₃; eller reduktiv amineringstilstand av mellomprodukt **8A** med mellomproduktet **6B**, under tilstander, slik som hydrogenering i nærværet av en katalysator, slik som palladium-på-karbon eller reduksjon ved anvendelse av en reduserende reagens

25

(f.eks. NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ eller NaBH_3CN) i nærværet av eller fraværet av en syre, slik som eddiksyre, TFA eller $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$.

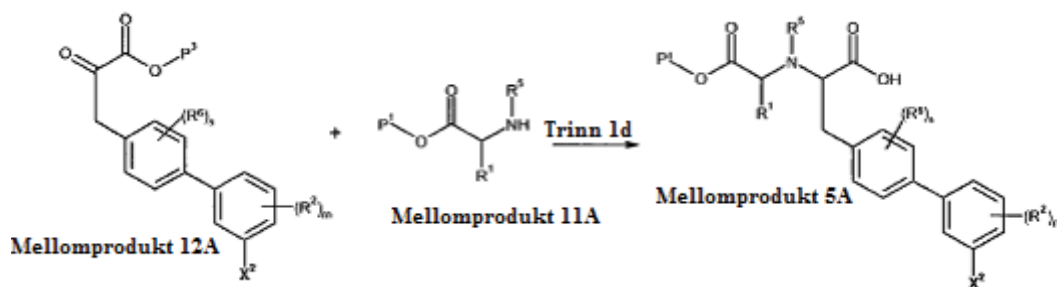
I trinn 2b kan mellomproduktet **5A** fremstilles ved krysskobling av et mellomprodukt **9A** der LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , R^1 og s med et mellomprodukt **2A** der BG, m og R^2 er som beskrevet tidligere. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert Suzuki-Miyaura-kobling av mellomproduktet **9A** med mellomproduktet **2A** ved anvendelse av palladiumarter, slik som, men ikke begrenset til, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ eller $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ med en fosfinligand, slik som PPh_3 , dppf, PCy_3 eller $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ og en base, slik som, men ikke begrenset til, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF, CsF, $\text{NaO-}t\text{-Bu}$ eller $\text{KO-}t\text{-Bu}$.

Mellomproduktene **9A** kan også fremstilles ifølge den følgende generelle prosedyren beskrevet i skjema 3, der LG^1 , P^1 , P^3 , R^5 , R^6 , R^1 og s er som beskrevet tidligere.



I trinn 1c kan mellomproduktet **9A** fremstilles ved reduktiv aminering av mellomproduktet **10A** der LG^1 , R^6 , s og P^3 er som beskrevet tidligere med mellomproduktet **11A** der P^1 , R^5 og R^1 er som beskrevet tidligere. Kjente reduktive amineringsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert en tilstand, slik som, men ikke begrenset til, hydrogenering i nærværet av en katalysator, slik som palladium-på-karbon eller reduksjon ved anvendelse av en reagens, slik som, men ikke begrenset til, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ eller NaBH_3CN i nærværet av eller fraværet av en syre, slik som eddiksyre, TFA eller $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$. Mellomproduktet **10A** kan fremstilles ifølge den rapporterte prosedyren. Det illustrerende eksemplet på denne kjemien er beskrevet i WO 2006015885.

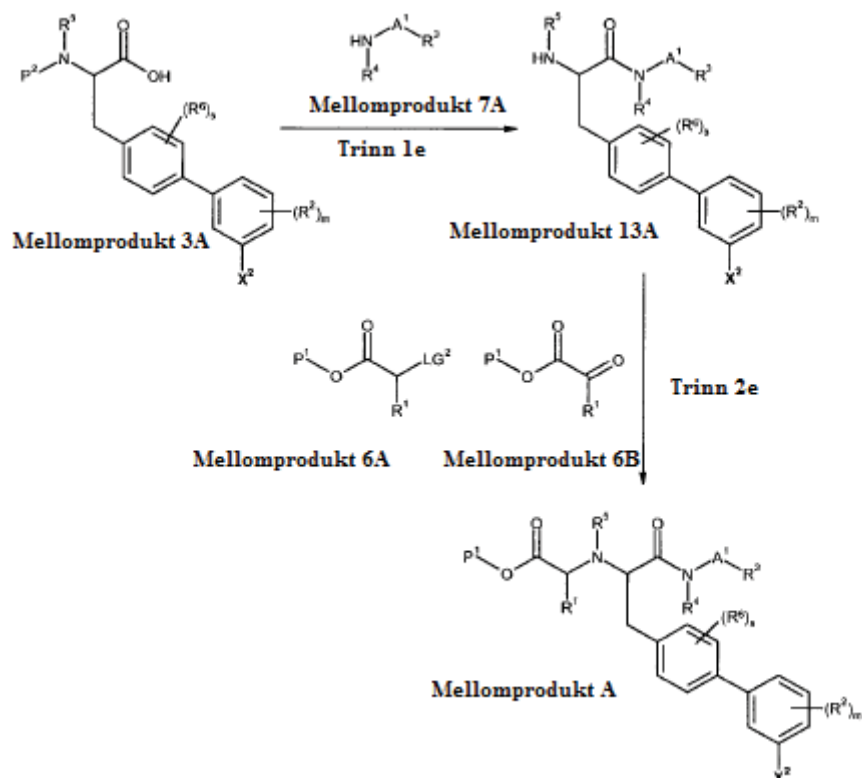
Mellomproduktet **5A** kan også fremstilles ifølge den følgende generelle prosedyren beskrevet i skjema 4, der m, P^1 , P^3 , R^1 og R^2 er som beskrevet tidligere.



Skjema 4

I trinn 1d kan mellomproduktet **5A** fremstilles ved reduktiv aminering av mellomproduktet **12A** der m, P³, R⁵, R⁶, s, m og R² er som beskrevet tidligere med mellomproduktet **11A** der P¹, R⁵ og R¹ er som beskrevet tidligere. Kjente reduktive amineringsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert en tilstand, slik som, men ikke begrenset til, hydrogenering i nærværet av en katalysator, slik som palladium-på-karbon eller reduksjon ved anvendelse av en reagens, slik som, men ikke begrenset til, NaBH₄, NaBH(OAc)₃ eller NaBH₃CN i nærværet av eller fraværet av en syre, slik som eddiksyre, TFA eller Ti(i-PrO)₄. Mellomproduktet **12A** kan fremstilles ifølge den rapporterte prosedyren. Det illustrerende eksemplet på denne kjemien er beskrevet i WO 2006015885.

Mellomproduktet **A** kan også fremstilles ifølge de følgende prosedyrene beskrevet i skjema 5, der A¹, LG², P¹, P², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s og m er som definert tidligere.



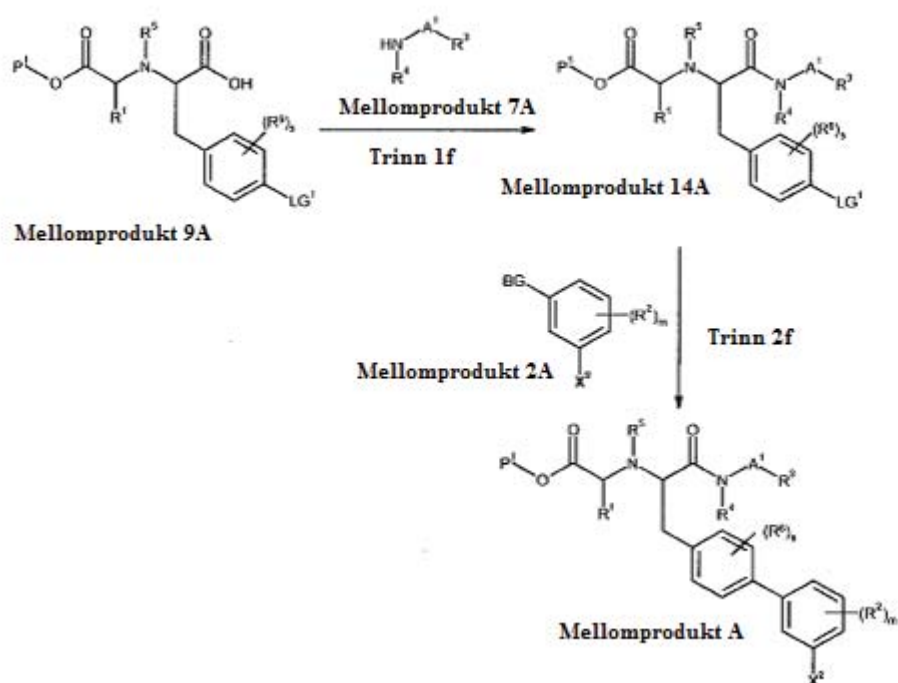
Skjema 5

- I trinn 1e kan mellomproduktet **13A** fremstilles ved kobling av et mellomprodukt **3A** med et mellomprodukt **7A**. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert, men ikke begrenset til, omdanning av mellomproduktet **3A** til et tilsvarende oksazolidin-2,5-dion, ved anvendelse av reagenser, slik som trifosgen, karbonyldiimidazol, 4-nitrofenylklorformiat eller disuksinimidylkarbonat, omdanning av mellomproduktet **3A** til et tilsvarende syrehaloid, anvendelse av reagenser, slik som tionylklorid eller oksalyklorid eller omdanning av mellomproduktet **3A** til et tilsvarende blandet anhydrid ved anvendelse av reagenser, slik som $ClC(O)O$ -isobutyl eller 2,4,6-triklorbenzoylklorid, etterfulgt av omsetning av oksazolidin-2,5-dionet, syrehaloidet eller det blandede anhydridet med mellomproduktet **7A** i et nærvær eller fravær av en base, slik som tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin) eller K_2CO_3 og en hensiktsmessig avbeskyttelse av P_2 -beskyttende gruppe. Alternativt kan mellomproduktet **3A** forbindes med mellomproduktet **7A** ved anvendelse av peptidkondenseringsreagenser, inkludert, men ikke begrenset til, disykloheksylkarbodiimid (**DCC**), diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidhydroklorid (EDC HCl), benzotriazol-1-yl-oksy-tris-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorofosfat (PyBOP) eller benzotriazol-1-yl-oksy-tris-(dimetylamino)-fosfoniumheksafluorofosfat (BOP) i nærværet av eller fraværet av en reagens, slik som 1-hydroksybenzotriazol, 1-

hydroksy-7-azabenzotriazol eller dimetylamino-pyridin etterfulgt av en hensiktsmessig avbeskyttelse av P²-beskyttende gruppe.

I trinn 2e kan mellomproduktet **A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **13A** med et mellomprodukt **6A** der LG² er som beskrevet tidligere. Alternativt kan mellomproduktene **A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **13A** med et mellomprodukt **6B**. Kjente reaksjonsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert alkylering av mellomproduktet **13A** med mellomproduktet **6A** ved anvendelse av en base, slik som, men ikke begrenset til, tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin eller K₂CO₃; eller reduktiv aminering av mellomproduktet **13A** med mellomproduktet **6B**, under en tilstand, slik som, men ikke begrenset til, NaBH₄, NaBH(OAc)₃ eller NaBH₃CN i nærværet av eller fraværet av en syre, slik som eddiksyre, TFA eller Ti(*i*-PrO)₄.

Mellomproduktene **A** kan også fremstilles ifølge de følgende prosedyrene beskrevet i skjema 6, der A¹, BG, LG¹, P¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s og m er som beskrevet tidligere.

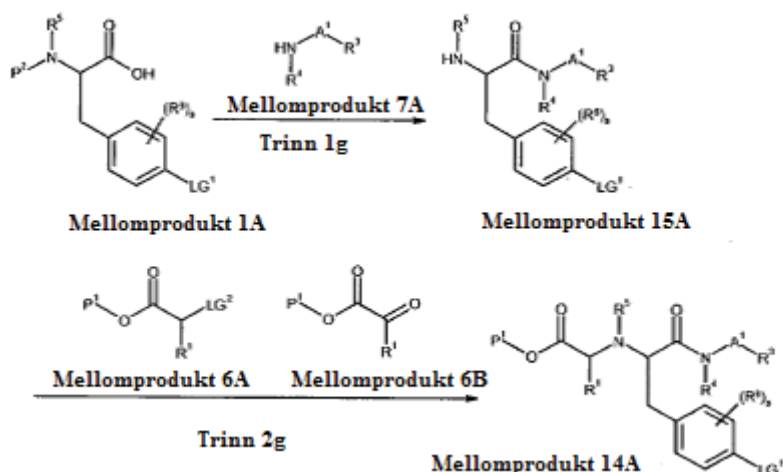


Skjema 6

I trinn 1f kan et mellomprodukt **14A** fremstilles ved kobling av mellomproduktet **9A** der LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , m , s og R^1 er som beskrevet tidligere med et mellomprodukt **7A**. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert, men ikke begrenset til, omdanning av mellomproduktet **9A** til et tilsvarende oksazolidin-2,5-dion, ved anvendelse av reagenser, slik som trifosgen, karbonyldiimidazol, 4-nitrofenylklorformiat eller disuksinimidylkarbonat, omdanning av mellomproduktet **9A** til et tilsvarende syrehaloid, anvendelse av reagenser, slik som tionylklorid eller oksalyklorid eller omdanning av mellomproduktet **9A** til et tilsvarende blandet anhydrid ved anvendelse av reagenser, slik som $ClC(O)O$ -isobutyl eller 2,4,6-triklorbenzoylklorid, etterfulgt av omsetning av oksazolidin-2,5-dionet, syrehaloidet eller det blandede anhydridet med mellomproduktet **7A** i et nærvær eller fravær av en base, slik som tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin) eller K_2CO_3 . Alternativt kan mellomproduktet **9A** forbindes med mellomproduktet **7A** ved anvendelse av peptidkondenseringsreagenser, inkludert, men ikke begrenset til, disykloheksylkarbodiimid (**DCC**), diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (EDC HCl), benzotriazol-1-yl-oksytris-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorofosfat (PyBOP) eller benzotriazol-1-yl-oksytris-(dimetylamo)-fosfoniumheksafluorofosfat (BOP) i nærværet av eller fraværet av en reagens, slik som 1-hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol eller dimetylaminopyridin.

I trinn 2f kan mellomproduktet **A** fremstilles ved krysskobling av et mellomprodukt **14A** der A^1 , LG^1 , P^1 , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , m , s og R^4 er som definert tidligere med et mellomprodukt **2A** der R^2 , m og BG er som beskrevet tidligere. Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert Suzuki-Miyaura-kobling av mellomproduktet **14A** med mellomproduktet **2A** ved anvendelse av palladiumarter, slik som, men ikke begrenset til, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ eller $Pd(OAc)_2$ med en fosfinligand, slik som PPh_3 , dppf, PCy_3 eller $P(t-Bu)_3$ og en base, slik som, men ikke begrenset til, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF, CsF, NaO-*t*-Bu eller KO-*t*-Bu.

Mellomproduktene **14A** kan også fremstilles ifølge de følgende prosedyrene beskrevet i skjema 7, der A^1 , LG^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s og m er som tidligere beskrevet.



I trinn 1 g kan mellomproduktet **15A** fremstilles ved kobling av mellomproduktet **1A** der P^2 , R^5 , R^6 , s og LG^1 er som beskrevet tidligere med et mellomprodukt **7A** der A^1 , R^3 og R^4 er som beskrevet tidligere, etterfulgt av en hensiktsmessig avbeskyttelse av den beskyttende gruppen P^2 . Kjente koblingsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert, men ikke begrenset til, omdanning av mellomproduktet **1A** til et tilsvarende oksazolidin-2,5-dion, ved anvendelse av reagenser, slik som trifosgen, karbonyldiimidazol, 4-nitrofenylklorformiat eller disuksinimidylkarbonat, omdanning av mellomproduktet **1A** til et tilsvarende syrehaloid, anvendelse av reagenser, slik som tionylklorid eller oksalyklorid eller omdanning av mellomproduktet **1A** til et tilsvarende blandet anhydrid ved anvendelse av reagenser, slik som $ClC(O)O$ -isobutyl eller 2,4,6-triklorbenzoylklorid, etterfulgt av omsetning av oksazolidin-2,5-dionet, syrehaloidet eller det blandede anhydridet med mellomproduktet **7A** i et nærvær eller fravær av en base, slik som tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin) eller K_2CO_3 . Alternativt kan mellomproduktet **1A** forbindes med mellomproduktet **7A** ved anvendelse av peptidkondenseringsreagenser, inkludert, men ikke begrenset til, disykloheksylkarbodiimid (**DCC**), diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid (EDC HCl), benzotriazol-1-yl-oksytris-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorofosfat (PyBOP) eller benzotriazol-1-yl-oksytris-(dimetylamino)-fosfoniumheksafluorofosfat (BOP) i nærværet av eller fraværet av en reagens, slik som 1-hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol eller dimetylamino-pyridin.

I trinn 2 g kan mellomproduktet **14A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **15A** der A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s og R^4 er som definert tidligere med et mellomprodukt **6A** der R^1 , P^1 og LG^2 er som definert tidligere. Alternativt kan mellomproduktet **14A** fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt **15A** der A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s og R^4 er som definert tidligere med et mellomprodukt **6B** der R^1 og P^1 er som beskrevet tidligere. Kjente reaksjonsfremgangsmåter kan anvendes, inkludert alkylering av mellomproduktet **15A** med mellomproduktet **6A** ved anvendelse av en base, slik som, men ikke begrenset til, tertiært amin (f.eks. trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin eller K_2CO_3 eller reduktiv aminering av mellomproduktet **15A** med mellomproduktet **6B**, under en tilstand, slik som, men ikke begrenset til, hydrogenering i nærværet av en katalysator, slik som palladium-på-karbon eller redusering ved anvendelse av en reagens, slik som, men ikke begrenset til, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ eller $NaBH_3CN$ i nærværet av eller fraværet av en syre, slik som eddiksyre, TFA eller $Ti(i-PrO)_4$.

Oppfinnelsen inkluderer videre hvilken som helst variant av de foreliggende prosessene, der et mellomprodukt som kan oppnås på hvilket som helst stadium derav anvendes som utgangsmateriale og de gjenværende trinnene utføres eller der utgangsmaterialene dannes *in situ* under reaksjonsforholdene eller der reaksjonsbestanddelene anvendes i form av saltene eller de optisk rene antipodene deres.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen og mellomprodukter kan også omdannes til hverandre ifølge fremgangsmåter som er generelt kjent *for de med ferdigheter innen teknikken*.

I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Den farmasøytiske sammensetningen kan formuleres for bestemte administreringsveier, slik som oral administrering, parenteral administrering og rektal administrering osv. I tillegg kan de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen tilvirkes i en fast form (inkludert, uten begrensning, kapsler, tabletter, piller, granuler, pulvere eller stikkpiller) eller i en flytende form (inkludert, uten begrensning, løsninger, suspensjoner eller emulsjoner). De farmasøytiske sammensetningene kan underkastes konvensjonelle farmasøytiske operasjoner, slik som sterilisering og/eller kan inneholde konvensjonelle inerte

fortynningsmidler, smøremidler eller buffermidler, så vel som adjuvanter, slik som konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgatorer og buffere osv.

De farmasøytiske sammensetningene er vanligvis tabletter eller gelatinkapsler omfattende den aktive ingrediensen sammen med

- a) fortynnere, *f.eks.* laktose, dekstrose, sukrose, mannitol, sorbitol, cellulose og/eller glysin;
- b) smøremidler, *f.eks.* silika, talkum, stearinsyre, dets magnesium- eller kalsiumsalt og/eller polyetylenglykol; for tabletter også
- c) bindemidler, *f.eks.* magnesiumaluminiumsilikat, stivelsespasta, gelatin, tragakant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon; om ønsket
- d) desintegreringsmidler, *f.eks.* stivelsesmidler, agar, alginsyre eller dens natriumsalt eller brusende blandinger; og/eller
- e) absorpsjonsstoffer, fargestoffer, smakstilsetningsstoffer og søtningsmidler.

Tablettene kan enten filmbelegges eller belegges enterisk ifølge fremgangsmåter som er kjent i teknikken.

- Egnede sammensetninger for oral administrering inkluderer en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i form av tabletter, sugetabletter, vandige eller oljeholdige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjon, harde eller myke kapsler eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger ment for oral anvendelse fremstilles ifølge hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent i teknikken for fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger, og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen som består av søtningsmidler, smakstilsetningsmidler, fargemidler og konserveringsmidler for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og velsmakende preparater. Tabletter kan inneholde den aktive ingrediensen i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable eksipienter som er egnet for fremstillingen av tabletter. Disse eksipientene er *f.eks.* inerte fortynningsmidler, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmidler, *f.eks.* maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, *f.eks.* stivelse, gelatin eller akasiegummi; og smøremidler, *f.eks.* magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene er ikke belagt eller belegges ved kjente metoder for å forsinke desintegrering og absorpsjon i mage-

tarm-kanalen og derved tilveiebringe en vedvarende virkning over en lengre periode. Et tidsforsinkelsesmateriale, slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat, kan f.eks. benyttes. Formuleringer for oral anvendelse kan presenteres som harde gelatinkapsler der den aktive ingrediensen blandes med

5 en inert fast fortynner, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin eller som myke gelatinkapsler der den aktive ingrediensen blandes med vann eller et oljemedium, f.eks. peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Visse injiserbare sammensetninger er vandige isotoniske løsninger eller suspensjoner, og stikkpiller fremstilles fordelaktig fra fete emulsjoner eller suspensjoner. Sammensetningene kan steriliseres og/eller inneholde adjuvanter, slik som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, løsningspromotere, salter for regulering av det osmotiske trykket og/eller buffere. De kan i tillegg også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer.

10 Sammensetningene fremstilles ifølge konvensjonelle fremgangsmåter for henholdsvis blanding, granulering eller belegning og inneholder rundt 0,1–75 % eller inneholder rundt 1–50 %, av den aktive ingrediensen.

Egnede sammensetninger for transdermal applikasjon inkluderer en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen med en hensiktsmessig bærer. Bærere som er egnet for transdermal levering inkluderer absorberbare farmakologisk akseptable løsningsmidler for å bistå i passering gjennom

20 vertens hud. Transdermale anordninger er f.eks. i form av en bandasje omfattende et støtteelement, et reservoar som inneholder forbindelsen eventuelt med bærere, eventuelt en hastighetskontrollerende barriere for å levere forbindelsen til vertens hud ved en kontrollert og forhåndsbestemt hastighet gjennom lengre tid, og middel til å feste anordningen til huden.

Egnede sammensetninger for topisk applikasjon, f.eks. til huden og øynene, inkluderer vandige løsninger, suspensjoner, salver, kremer, geler eller spraybare formuleringer, f.eks. for levering av aerosol eller lignende. Slike topiske leveringssystemer vil særlig være hensiktsmessig for dermal applikasjon. De er således særlig egnet for anvendelse i topiske, inkludert kosmetiske, formuleringer som er velkjent i teknikken. Slike kan inneholde løsningsmidler,

30 stabiliseringsmidler, tonisitetsforbedringsmidler, buffere og konserveringsmidler.

Som anvendt i dette dokumentet kan en topisk applikasjon også vedrøre en inhalering eller en intranasal applikasjon. De kan hensiktsmessig leveres i form av et tørt pulver (enten alene, som en blanding, f.eks. en tørr blanding med laktose eller i en blandet bestanddelpartikkel, f.eks. med fosfolipider) fra en tørrpulverinhalator eller en aerosolspraypresentasjon fra en trykksatt beholder, pumpe, spray, forstøver eller nebulisator, med eller uten anvendelsen av et egnet drivmiddel.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre vannfrie farmasøytiske sammensetninger og doseringsformer omfattende forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som aktive ingredienser, siden vann kan lette nedbrytingen av visse forbindelser.

Vannfrie farmasøytiske sammensetninger og doseringsformer ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved anvendelse av vannfrie ingredienser eller ingredienser med lav fuktighet og tilstander med lav fuktighet eller lav luftfuktighet. En vannfri farmasøytisk sammensetning kan fremstilles og oppbevares slik at dens vannfrie natur opprettholdes. Vannfrie sammensetninger emballeres følgelig ved anvendelse av materialer som er kjent for å forebygge eksponering for vann slik at de kan inkluderes i egnede formuleringssett. Eksempler på egnet emballering inkluderer, men er ikke begrenset til, hermetisk forseglede folier, plasttyper, enhetsdosebeholdere (f.eks. glassampuller), blisterpakninger og strimmelpakninger.

Oppfinnelsen tilveiebringer videre farmasøytiske sammensetninger og doseringsformer som omfatter ett eller flere midler som reduserer hastigheten forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som en aktiv ingrediens vil nedbrytes i. Slike midler, som refereres til i dette dokumentet som «stabiliseringsmidler», inkluderer, men er ikke begrenset til, antioksidanter, slik som askorbinsyre, pH-buffere eller saltbuffere osv.

Forbindelsene ifølge formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i fri form eller i farmasøytisk akseptabel saltform, utviser verdifulle farmakologiske egenskaper, f.eks. nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-modulerende egenskaper, f.eks. som angitt i *in vitro*- og *in vivo*-tester som tilveiebrakt i de neste avsnittene, og er derfor angitt for behandling.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan være nyttige i behandlingen av en tilstand valgt fra hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (diabetisk eller ikke-diabetisk), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), sykklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme (primær og sekundær) og hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, svangerskapsforgiftning, endometriose og reproduktive forstyrrelser (spesielt mannlig og kvinnelig ufruktbarhet, polycystisk ovariesyndrom, implanteringssvikt), astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive forstyrrelser, slik som depresjon og psykotisk tilstand, slik som demens og geriatrisk forvirring, fedme og gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré og irritabel tarmsyndrom), sårheling (spesielt diabetiske og venøse sår og trykksår), septisk sjokk, magesyreutskillelsesdysfunksjoner, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

Således, som en ytterligere utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I en ytterligere utførelsesform velges behandlingen fra en sykdom som er forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet. I en annen utførelsesform velges sykdommen fra den ovennevnte listen, hensiktsmessig hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, diabetes type 2 og diabeteskomplikasjoner og mest hensiktsmessig kardiovaskulære forstyrrelser, slik som hypertensjon, nyresvikt, inkludert ødem og kongestiv hjertesvikt.

Således, som en ytterligere utførelsesform, tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i behandling. I en ytterligere utførelsesform velges behandlingen fra en sykdom som kan behandles ved å hemme nøytral endopeptidase EC. 3.4. 24.11-aktivitet.

Den farmasøytiske sammensetningen eller kombinasjonen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være i enhetsdose på rundt 1-1000 mg aktiv(e) ingrediens(er) for et individ på rundt 50-70 kg eller rundt 1-500 mg eller rundt 1-250 mg eller rundt 1-150 mg eller rundt 0,5-100 mg eller rundt 1-50 mg aktive ingredienser. Den terapeutisk effektive doseringen av en forbindelse, den farmasøytiske sammensetningen eller kombinasjonene derav, er avhengig av artene av individet, kroppsvekten, alderen og den individuelle tilstanden, forstyrrelsen eller sykdommen eller alvorlighetsgraden derav som behandles. En lege, kliniker eller veterinær med ordinære ferdigheter kan lett bestemme den effektive mengden til hver av de aktive ingrediensene som er nødvendige for å forebygge, behandle eller hemme progresjonen av forstyrrelsen eller sykdommen.

Den farmasøytiske sammensetningen eller kombinasjonen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være i enhetsdose på rundt 1-1000 mg aktiv(e) ingrediens(er) for et individ på rundt 50-70 kg eller rundt 1-500 mg eller rundt 1-250 mg eller rundt 1-150 mg eller rundt 0,5-100 mg eller rundt 1-50 mg aktive ingredienser. Den terapeutisk effektive doseringen av en forbindelse, den farmasøytiske sammensetningen eller kombinasjonene derav, er avhengig av artene av individet, kroppsvekten, alderen og den individuelle tilstanden, forstyrrelsen eller sykdommen eller alvorlighetsgraden derav som behandles. En lege, kliniker eller veterinær med ordinære ferdigheter kan lett bestemme den effektive mengden til hver av de aktive ingrediensene som er nødvendige for å forebygge, behandle eller hemme progresjonen av forstyrrelsen eller sykdommen.

De ovenfor siterte doseringsegenskapene er påviselige *in vitro*- og *in vivo*-tester ved anvendelse av fordelaktig pattedyr, *f.eks.* mus, rotter, hunder, aper eller isolerte organer, vev og preparater derav. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan applikeres *in vitro* i form av løsninger, *f.eks.* vandige løsninger og *in vivo* enten enterisk, parenteralt, fortrinnsvis intravenøst, *f.eks.* i form av en suspensjon eller i vandig løsning. Doseringen *in vitro* kan være mellom rundt

10^{-3} molare og 10^{-9} molare konsentrasjoner. En terapeutisk effektiv mengde *in vivo* kan variere avhengig av administreringsveien, mellom rundt 0,1-500 mg/kg eller mellom rundt 1-100 mg/kg.

- 5 Aktiviteten til en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan vurderes av de følgende *in vitro*- & *in vivo*-fremgangsmåtene og/eller de følgende *in vitro*- & *in vivo*-fremgangsmåtene som er godt beskrevet i teknikken. Se A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009 Jan; 14(1):1-9.
- 10

Nærmere bestemt kan *in vitro*-hemmingen av rekombinant human nøytral endopeptidase (NEP, EC 3.4. 24.11) bestemmes som følger:

- 15 Rekombinant human nøytral endopeptidase (uttrykt i insektceller og rensset ved anvendelse av standardfremgangsmåter, sluttkonsentrasjon 7 pM) forhåndsinkuberes med testforbindelser ved ulike konsentrasjoner i 1 time ved romtemperatur i 10 mM natriumfosfatbuffer ved pH 7,4, som inneholder mM NaCl og 0,05 % (vekt/volum) CHAPS. Den enzymatiske reaksjonen startes ved
- 20 tilsetningen av et syntetisk peptidsubstrat Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH til en sluttkonsentrasjon på 0,7 μ M. Substrathydrolyse fører til en økning i fluorescenslevetid (FLT) på PT14 målt ved anvendelse av en FLT-leser som beskrevet av Doering et al. (2009). Effekten av forbindelsen på den enzymatiske aktiviteten ble bestemt etter 1 time ($t = 60$ min) inkubering ved
- 25 romtemperatur. IC_{50} -verdiene, tilsvarende inhibitorkonsentrasjonen som viser 50 % reduksjon av FLT-verdiene målt i fravær av inhibitor, beregnes ut fra plottet av prosent hemming vs. inhibitorkonsentrasjon ved anvendelse av ikke-lineær regresjonsanalyseprogramvare.
- 30 Ved anvendelse av testanalysene (som beskrevet ovenfor) viste forbindelser ifølge oppfinnelsen hemmende effekt i samsvar med tabell 1, tilveiebrakt *nedenfor*.

Tabell 1 Hemmende aktivitet av forbindelser

Forbindelser: Eksempel #	Human NEP IC₅₀ (nM)
Eksempel 3-1	0,09
Eksempel 3-2	0,3
Eksempel 3-5	2,4
Eksempel 3-8	91
Eksempel 3-10	0,2
Eksempel 3-11	0,2

Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres enten samtidig med eller før eller etter minst ett annet terapeutisk middel. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres separat, ved den samme eller en forskjellig administreringsvei eller sammen i den samme farmasøytiske sammensetningen som de andre midlene.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et produkt omfattende en forbindelse ifølge formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst ett annet terapeutisk middel som en kombinert fremstilling for samtidig, separat eller suksessiv anvendelse i behandling. I én utførelsesform er behandlingen av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet.

Produkter tilveiebrakt som en kombinert fremstilling inkluderer en sammensetning omfattende forbindelsen av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og det eller de andre terapeutiske midlene sammen i den samme farmasøytiske sammensetningen eller forbindelsen med formelen II eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og det eller de andre terapeutiske midlene i separat form, *f.eks.* i form av et sett.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og ett eller flere andre terapeutisk midler. Den farmasøytiske sammensetningen kan eventuelt omfatte en farmasøytisk akseptabel eksipient, som beskrevet ovenfor.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et sett omfattende to eller flere separate farmasøytiske sammensetninger, der minst én av de inneholder en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I

5 én utførelsesform omfatter settet middel for separat oppbevaring av sammensetningene, slik som en beholder, delt flaske eller delt foliepakke. Et eksempel på et slikt sett er en blisterpakke, som vanligvis anvendes for emballering av tabletter, kapsler og lignende.

10 Settet ifølge oppfinnelsen kan anvendes for administrering av forskjellige doseringsformer, f.eks. orale og parenterale, for administrering av de separate sammensetningene ved forskjellige doseringsintervaller eller for titrering av de separate sammensetningene mot hverandre. For å sikre riktig bruk omfatter settet ifølge oppfinnelsen vanligvis retningslinjer for administrering.

15 I kombinasjonsbehandlingene ifølge oppfinnelsen kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen og det andre terapeutiske midlet fremstilles og/eller formuleres av de samme eller forskjellige produsentene. Videre kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen og det andre terapeutikumet bringes sammen i en kombinasjonsbehandling: (i) før frigjøring av kombinasjonsproduktet til leger (*f.eks.* i tilfellet av et sett omfattende

20 forbindelsen ifølge oppfinnelsen og det andre terapeutiske midlet); (ii) av legen selv (eller under veiledningen av legen) kort tid før administrering; (iii) hos pasienten selv, *f.eks.* under suksessiv administrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og det andre terapeutiske midlet. Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av

25 en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der medikamentet fremstilles for administrering med et annet terapeutisk middel. Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelsen av et annet terapeutisk middel for behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral

30 endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der medikamentet administreres med en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av en sykdom eller tilstand

35 forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der forbindelsen med formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav fremstilles for administrering med et annet terapeutisk middel. Oppfinnelsen tilveiebringer også et

annet terapeutisk middel for anvendelse i behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der det andre terapeutiske midlet fremstilles for administrering med en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der forbindelsen med formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres med et annet terapeutisk middel. Oppfinnelsen tilveiebringer også et annet terapeutisk middel for anvendelse i behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der det andre terapeutiske midlet administreres med en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelsen av en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der pasienten tidligere (*f.eks.* innen 24 timer) er blitt behandlet med et annet terapeutisk middel. Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelsen av et annet terapeutisk middel for behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der pasienten tidligere (*f.eks.* innen 24 timer) er blitt behandlet med en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I én utførelsesform velges det andre terapeutiske midlet fra:

I én utførelsesform velges det andre terapeutiske midlet fra: HMG-Co-A-reduktaseinhibitor, en angiotensinreseptorblokker (ARB-er, angiotensin-II-reseptorantagonist), angiotensinomdannende enzym-(ACE)-inhibitor, en kalsiumkanalblokker (CCB), en endotelinantagonist, en renininhibitor, et diuretikum, en ApoA-I-etterligner, et antidiabetesmiddel, et fedmereduksjonsmiddel, en aldosteronreseptorblokker, en endotelinreseptorblokker, aldosteronsyntaseinhibitorer (ASI), en CETP-inhibitor og en fosfodiesterasetype 5-(PDE5)-inhibitor.

Begrepet «i kombinasjon med» et andre middel eller behandling inkluderer koadministrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen (*f.eks.* en forbindelse ifølge en hvilken som helst av formlene III-IV eller en forbindelse som på

annen måte er beskrevet i dette dokumentet) med det andre midlet eller behandling, administrering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen først, etterfulgt av det andre midlet eller behandling og administrering av det andre midlet eller den andre behandlingen først, etterfulgt av forbindelsen ifølge oppfinnelsen.

5

Begrepet «andre middel» inkluderer hvilket som helst middel som er kjent i teknikken for å behandle, forebygge eller redusere symptomene på en sykdom eller forstyrrelse beskrevet i dette dokumentet, f.eks. en forstyrrelse eller sykdom responsiv på hemmingen av nøytral endopeptidase, slik som f.eks. hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (diabetisk eller ikke-diabetisk), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), syklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme (primær og sekundær) og hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, svangerskapsforgiftning, endometriose og reproduktive forstyrrelser (spesielt mannlig og kvinnelig ufruktbarhet, polycystisk ovariesyndrom, implanteringssvikt), astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive forstyrrelser, slik som depresjon og psykotisk tilstand, slik som demens og geriatrisk forvirring, fedme og gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré og irritabel tarmsyndrom), sårheling (spesielt diabetiske og venøse sår og trykksår), septisk sjokk, moduleringen av magesyreutskillelse, behandlingen av hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

25

30

35

Eksempler på andre midler inkluderer HMG-Co-A-reduktaseinhibitorer, angiotensin-II-reseptorantagonister, angiotensinomdannende enzym-(ACE)-inhibitorer, kalsiumkanalblokkere (CCB), endotelinantagonister, renininhibitorer, diuretika, ApoA-I-etterlignere, antidiabetika, fedmereduksjonsmidler,

aldosteronreseptorblokkere, endotelinreseptorblokkere,
aldosteronsyntaseinhibitorer (ASI)- og CETP-inhibitorer.

5 Begrepet «HMG-Co-A-reduktaseinhibitor» (også kalt beta-hydroksy-beta-metylglutaryl-ko-enzym-A-reduktaseinhibitorer) inkluderer aktive midler som kan anvendes til å senke lipidnivåene, inkludert kolesterol i blod. Eksempler inkluderer atorvastatin, cerivastatin, kompaktin, dalvastatin, dihydrokompaktin, fluindostatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin og velostatin eller farmasøytisk akseptable salter av disse.

10

Begrepet «ACE-inhibitor» (også kalt angiotensinomdannende enzyminhibitorer) inkluderer molekyler som avbryter den enzymatiske nedbrytingen av angiotensin I til angiotensin II. Slike forbindelser kan anvendes for reguleringen av blodtrykk og for behandling av kongestiv hjertesvikt. Eksempler inkluderer alacepril, benazepril, 15 benazeprilat, kaptopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, movaltopril, perindopril, kinapril, ramipril, spirapril, temokapril, og trandolapril eller farmasøytisk akseptable salter derav.

20

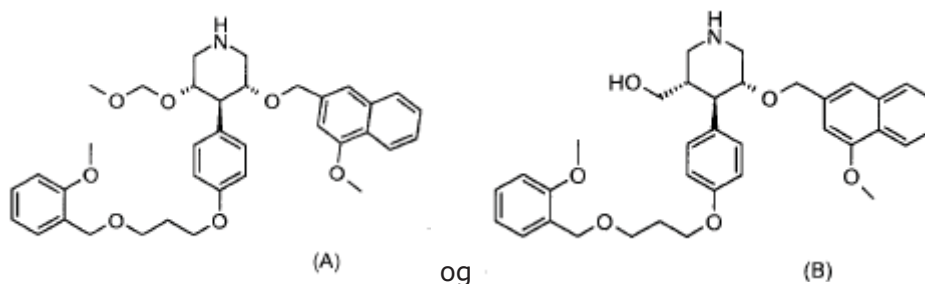
Begrepet «endotelinantagonist» inkluderer bosentan (jf. EP 526708 A), tezosentan (jf. WO 96/19459) eller farmasøytisk akseptable salter derav.

25

Begrepet «renininhibitor» inkluderer ditekiren (kjemisk navn: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetyletoksy)karbonyl]-L-prolyl-L-fenylalanyl-N-[2-hydroksy-5-metyl-1-(2-metylpropyl)-4-[[[2-metyl-1-[(2-pyridinylmetyl)amino]karbonyl]butyl]amino]karbonyl]heksyl]-N-alfa-metyl-L-histidinamid); terlakiren (kjemisk navn: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinylkarbonyl)-L-fenylalanyl-N-[1-(sykloheksylmetyl)-2-hydroksy-3-(1-metyletoksy)-3-oksopropyl]-S-metyl-L-cysteinamid); Aliskiren (kjemisk navn: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-karbamoyl-2,2-dimetyletyl)-4-hydroksy-7-{[4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)fenyl]metyl}-8-metyl-2-(propan-2-yl)nonanamid) og zankiren (kjemisk navn: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(sykloheksylmetyl)-2,3-dihydroksy-5-metylheksyl]-alfa-[[[2-[[[4-metyl-1-piperazinyl)sulfonyl]metyl]-1-okso-3-fenylpropyl]-amino]-4-tiazolpropanamid) eller hydrokloridsalter derav eller SPP630, SPP635 og SPP800 som utviklet av Speedel eller RO 66-1132 og RO 66-1168 med formel (A) og (B):

35

45



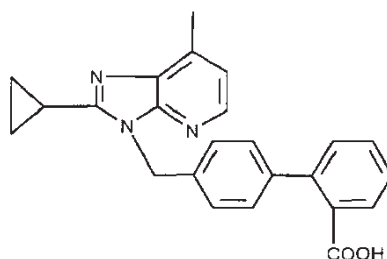
eller farmasøytisk akseptable salter derav.

- 5 Begrepet «aliskiren» skal, med mindre noe annet er spesifikt definert, forstås både som den frie basen og som et salt derav, spesielt et farmasøytisk akseptabelt salt derav, mest fortrinnsvis et hemi-fumaratsalt derav.

10 En angiotensin-II-reseptorantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav skal forstås som å være en aktiv ingrediens som binder til AT₁-reseptorundertypen av angiotensin-II-reseptor, men ikke resulterer i aktivering av reseptoren. Som en konsekvens av hemmingen av AT₁-reseptoren kan disse antagonistene f.eks. benyttes som antihypertensiva eller for behandling av kongestiv hjertesvikt.

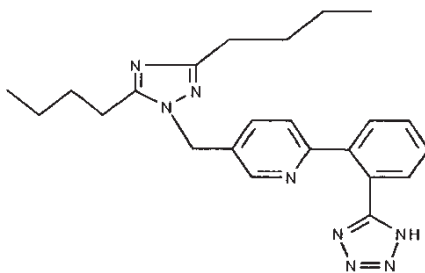
15 Klassen av AT₁-reseptorantagonister omfatter forbindelser som har forskjellige strukturelle trekk, i det vesentlige foretrukket er de ikke-peptidiske typene. Det kan f.eks. nevnes forbindelsene som er valgt fra gruppen som består av valsartan, losartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, forbindelsen med betegnelsen E-1477 med den følgende formelen

20

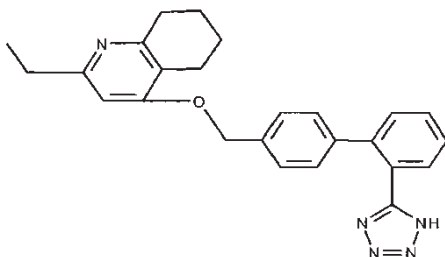


forbindelsen med betegnelsen SC-52458 med den følgende formelen

46



og forbindelsen med betegnelsen ZD-8731 med den følgende formelen



5

eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En foretrukket AT_1 -reseptorantagonist er de midlene som er markedsført, mest foretrukket er valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

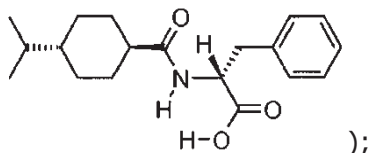
Begrepet «kalsiumkanalblokker (CCB)» inkluderer dihydropyridiner (DHP-er) og ikke-DHP-er (*f.eks.* diltiazemtype- og verapamiltype-CCB-er). Eksempler inkluderer amlodipin, felodipin, ryosidin, isradipin, lacidipin, nikardipin, nifedipin, niguldipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin og nivaldipin, og er fortrinnsvis en ikke-DHP-representant valgt fra gruppen som består av flunarizin, prenylamin, diltiazem, fendilin, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil og verapamil eller farmasøytisk akseptable salter derav. CCB-er kan anvendes som antihypertensiva, anti-angina pectoris-legemidler eller antiarytmika.

Begrepet «diuretikum» inkluderer tiazidderivater (*f.eks.* klortiazid, hydroklortiazid, metylklortiazid og klortalidon).

Begrepet «ApoA-I-etterligner» inkluderer D4F-peptider (*f.eks.* formelen D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

Begrepet «antidiabetikum» inkluderer insulinutskillellesforsterkere som fremmer utskillelse av insulin fra pankreatiske β -celler. Eksempler inkluderer biguanidderivater (*f.eks.* metformin), sulfonylureaer (SU) (*f.eks.* tolbutamid,

klorpropamid, tolazamid, acetoheksamid, 4-klor-N-[(1-pyrolidinylamino)karbonyl]-
 benzensulfonamid (glykopyramid), glibenklamid (glyburid), gliklazid, 1-butyl-3-
 metanilylurea, karbutamid, glibonurid, glipizid, glikidon, glisoksepid, glybutiazol,
 glibuzol, glyheksamid, glymidin, glypinamid, fenbutamid og tolylsykamid) eller
 5 farmasøytisk akseptable salter derav. Ytterligere eksempler inkluderer
 fenylalaninderivater (f.eks. nateglinid-[N-(*trans*-4-isopropylsykloheksylkarbonyl)-
 D-fenylalanin] (jf. EP 196222 og EP 526171) med formelen



repaglinid-[(*S*)-2-etoksy-4-{2-[[3-metyl-1-[2-(1-
 piperidiny]fenyl]butyl]amino]-2-oksoetyl}benzosyre] (jf. EP 589874, EP
 147850 A2, særlig eksempel 11 på side 61 og EP 207331 A1); kalsium-(2*S*)-2-
 benzyl-3-(*cis*-heksahydro-2-isoindolinylkarbonyl)-propionatdihydrat (f.eks.
 15 mitiglinid (jf. EP 507534)); og glimepirid (jf. EP 31058). Ytterligere eksempler
 inkluderer DPP-IV-inhibitorer, GLP-1 og GLP-1-agonister.

DPP-IV er ansvarlig for inaktivering av GLP-1. Nærmere bestemt genererer
 DPP-IV en GLP-1-reseptorantagonist og forkorter derved den fysiologiske
 20 responsen på GLP-1. GLP-1 er en viktig stimulator av pankreatisk
 insulinutskilling og har direkte gunstige effekter på glukoseopptaket.

DPP-IV-inhibitoren kan være peptidisk eller fortrinnsvis ikke-peptidisk. DPP-IV-
 inhibitorer er i hvert tilfelle generiske og spesifikt offentliggjort i f.eks. WO
 25 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 og WO 95/15309, i hvert tilfelle
 særlig i forbindelseskravene og sluttproduktene ifølge arbeidseksemplene,
 gjenstanden for sluttproduktene, de farmasøytiske fremstillingene og kravene
 innføres herved i den foreliggende søknaden ved referanse til disse
 publikasjonene. Foretrukket er de forbindelsene som er spesifikt offentliggjort
 30 henholdsvis i eksempel 3 i WO 98/19998 og eksempel 1 i WO 00/34241.

GLP-1 er et insulinotropisk protein som er beskrevet i f.eks. W.E. Schmidt et al.
 i *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 og i US 5 705 483.

Begrepet «GLP-1-agonister» inkluderer varianter og analoger av GLP-1 (7-36)NH₂ som offentliggjøres særlig i US 5 120 712, US 5 118 666, US 5 512 549, WO 91/11457 og av C. Orskov et al i J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Ytterligere eksempler inkluderer GLP-1 (7-37), i hvilken forbindelse den

5 karboksyterminale amidfunksjonaliteten til Arg³⁶ fortrenses med Gly ved 37.-posisjonen av GLP-1(7-36)NH₂-molekylet og varianter og analoger derav inkludert GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetyl-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) og særlig GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) og 4-imidazopropionyl-GLP-1.

10 Spesiell preferanse gis også til GLP-agonistanalogen eksendin-4, beskrevet av Greig et al. i Diabetologia 1999, 42, 45-50.

Også inkludert i definisjonen «antidiabetikum» er insulinsensitivitetsforsterkere som gjenoppretter nedsatt insulinreseptorfunksjon for å redusere

15 insulinresistens og følgelig forsterke insulinsensitiviteten. Eksempler inkluderer hypoglykemiske tiazolidindionderivater (f.eks. glitazon, (S)-((3,4-dihydro-2-(fenyl-metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-tiazolidin-2,4-dion (englitazon), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)-1-oksopropyl)-fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (darglitazon), 5-{[4-(1-metyl-sykloheksyl)metoksy]-fenyl]metyl}-tiazolidin-

20 2,4-dion (ciglitazon), 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)-etoksy]}benzyl}-tiazolidin-2,4-dion (BM-13.1246), 5-(2-naftylsulfonyl)-tiazolidin-2,4-dion (AY-31637), bis{4-[(2,4-diokso-5-tiazolidinyl)metyl]fenyl}metan (YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)-2-hydroksyetoksy]benzyl}-tiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-

25 [4-(1-fenyl-1-syklopropankarbonylamino)-benzyl]-tiazolidin-2,4-dion (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-klor-fenyl)]-2-propynyl]-5-fenylsulfonyl)tiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-klorfenyl)]-2-propynyl]-5-(4-fluorfenyl-sulfonyl)tiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon), 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoksy)fenyl]-metyl}tiazolidin-2,4-dion (pioglitazon), 5-{[4-((3,4-dihydro-6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyran-2-yl)metoksy)-fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (troglitazon), 5-[6-(2-fluor-benzylloksy)naftalen-2-ylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-{[2-(2-naftyl)-benzoksazol-5-yl]-metyl}tiazolidin-2,4-dion (T-174) og 5-(2,4-dioksotiazolidin-

30 5-ylmetyl)-2-metoksy-N-(4-trifluormetyl-benzyl)benzamid (KRP297)).

35

Ytterligere antidiabetika inkluderer insulinsignaleringsreaksjonsveimodulatorer, slik som inhibitorer av proteintyrosinfosfataser (PTP-aser), antidiabetiske ikke-småmolekyletterligningsforbindelser og inhibitorer av glutamin-fruktose-6-fosfatamidotransferase (GFAT); forbindelser som påvirker en dysregulert hepatisk glukoseproduksjon, slik som inhibitorer av glukose-6-fosfatase (G6Pase), inhibitorer av fruktose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-Bpase), inhibitorer av glykogenfosforylase (GP), glukagonreseptorantagonister og inhibitorer av fosfoenolpyruvatkarboksykinase (PEPCK); pyruvatdehydrogenasekinase-(PDHK)-inhibitorer; inhibitorer av gastrisk tømning; insulin; inhibitorer av GSK-3; retinoid-X-reseptor-(RXR)-agonister; agonister av Beta-3 AR; agonister av frakoblingsproteiner (UCP-er); ikke-glitazontype-PPAR γ -agonister; doble PPAR α / PPAR γ -agonister; antidiabetiske vanadiumholdige forbindelser; inkretinhormoner, slik som glukagonlignende peptid-1- (GLP-1) og GLP-1-agonister; beta-celleimidazolinreseptorantagonister; miglitol; α 2-adrenerge antagonister; og farmasøytisk akseptable salter deriv.

Begrepet «fedmereduksjonsmiddel» inkluderer lipaseinhibitorer (*f.eks.* orlistat) og appetittundertrykkende midler (*f.eks.* sibutramin og fentermin).

En aldosteronsyntaseinhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, er forstått å være en aktiv ingrediens som har egenskapen å hemme produksjonen av aldosteron. Aldosteronsyntase (CYP11 B2) er et mitokondrialt cytokrom P450-enzym som katalyserer det siste trinnet i aldosteronproduksjonen i binyrebarken, dvs. omdannelsen av 11-deoksykortikosteronet til aldosteron. Hemmingen av aldosteronproduksjonen med såkalte aldosteronsyntaseinhibitorer er kjent for å være en vellykket variant for behandling av hypokalemi, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, atrial fibrillering eller nyresvikt. Slik aldosteronsyntasehemmingsaktivitet bestemmes lett av de med ferdigheter innen teknikken ifølge standardanalyser (*f.eks.* US 2007/0049616).

Klassen av aldosteronsyntaseinhibitorer omfatter både steroide og ikke-steroide aldosteronsyntaseinhibitorer, det siste er mest foretrukket.

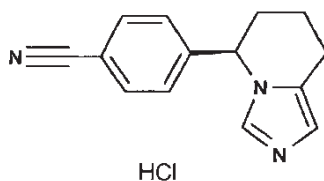
Preferanse er gitt til kommersielt tilgjengelige aldosteronsyntaseinhibitorer eller de aldosteronsyntaseinhibitorene som er godkjent av helsemyndighetene.

Klassen av aldosteronsyntaseinhibitorer omfatter forbindelser som har forskjellige strukturelle trekk. Det kan *f.eks.* nevnes forbindelsene som er valgt

fra gruppen som består av de ikke-steroide aromataseinhibitorene anastrozol, fadrozol (inkludert (+)-enantiomeren derav), så vel som den steroide aromataseinhibitoren eksemestan eller i hvert tilfelle der det er appliserbart, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

Den mest foretrukne ikke-steroide aldosteronsyntaseinhibitoren er (+)-enantiomeren av hydrokloridet til fadrozol (US-patenter 4 617 307 og 4 889 861) med formelen

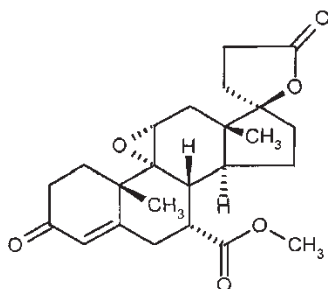


10

eller, hvis hensiktsmessig, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En foretrukket steroid aldosteronantagonist er eplerenon (jf. EP 122232 A) med formelen

15



eller spironolakton; eller i hvert tilfelle, hvis hensiktsmessig, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

Aldosteronsyntaseinhibitorer som er nyttige i kombinasjonen er forbindelser og analoger generisk og spesifikt offentliggjort i f.eks. US2007/0049616, særlig i forbindelseskravene og sluttproduktene til arbeidseksemplene, gjenstanden for sluttproduktene, de farmasøytiske preparatene og kravene innføres herved i den foreliggende søknaden ved referanse til denne publikasjonen. Foretrukne aldosteronsyntaseinhibitorer som er egnet for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, uten begrensning, 4-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-metylbenzonitril; 5-(2-klor-4-cyanofenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-karboksytsyre-(4-metoksybenzyl)metylamid; 4'-fluor-

30

6-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)bifenyl-3-karbonitril; 5-(4-cyano-2-metoksyfenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-karboksytsyrebutylester; 4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-metoksybenzonitril; 5-(2-klor-4-cyanofenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-karboksytsyre-4-fluorbenzylester; 5-(4-cyano-2-trifluormetoksyfenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-karboksytsyremetylester; 5-(4-cyano-2-metoksyfenyl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-karboksytsyre-2-isopropoksyetylester; 4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-metylbenzonitril; 4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-3-fluorbenzonitril; 4-(6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-metoksybenzonitril; 3-fluor-4-(7-metylen-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)benzonitril; *cis*-3-fluor-4-[7-(4-fluorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril; 4'-fluor-6-(9-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)bifenyl-3-karbonitril; 4'-fluor-6-(9-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)bifenyl-3-karbonitril eller i hvert tilfelle (R)- eller (S)-enantiomeren derav; eller hvis hensiktsmessig, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Begrepet aldosteronsyntaseinhibitorer inkluderer også forbindelser og analoger offentliggjort i WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Videre inkluderer aldosteronsyntaseinhibitorer også forbindelser og analoger offentliggjort i US-patentsøknadene US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 og i PCT-søknadene WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 og i europeisk patentsøknad EP 1886695. Foretrukne aldosteronsyntaseinhibitorer som er egnet for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, uten begrensning, 8-(4-fluorfenyl)-5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin; 4-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)-2-fluorbenzonitril; 4-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)-2,6-difluorbenzonitril; 4-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)-2-metoksybenzonitril; 3-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)benzonitril; 4-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)ftalonitril; 4-(8-(4-cyanofenyl)-5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)benzonitril; 4-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)benzonitril; 4-(5,6-dihydro-8*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oksazin-8-yl)naftalen-1-

karbonitril; 8-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oksazin som utviklet av Speedel eller i hvert tilfelle (R)- eller (S)-enantiomeren derav; eller hvis egnet, et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 Begrepet «endotelinreseptorblokker» inkluderer bosentan.

Begrepet «CETP-inhibitor» refererer til en forbindelse som hemmer den kolesterylesteroverføringsprotein-(CETP)-medierte transporten av forskjellige kolesterylester og triglyserider fra HDL til LDL og VLDL. Slik CETP-hemmingsaktivitet bestemmes lett av fagmannen ifølge standardanalyser (*f.eks.* 10 U.S. pat. nr. 6 140 343). Eksempler inkluderer forbindelser offentliggjort i U.S. pat. nr. 6 140 343 og U.S.-pat. nr. 6 197 786 (*f.eks.* [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-metoksykarbonyl-amino]-2-etyl-6-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-kinolin-1-karboksylysreetyler (torcetrapib); forbindelser offentliggjort i U.S. pat. nr. 6 723 15 752 (*f.eks.* (2R)-3-{[3-(4-klor-3-etyl-fenoksy)-fenyl]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksy)-fenyl]-metyl]-amino}-1,1,1-trifluor-2-propanol); forbindelser offentliggjort i U.S.-patentsøknad ser. nr. 10/807,838; polypeptidderivater offentliggjort i U.S. pat. nr. 5 512 548; rosenonolaktonderivater og fosfatholdige analoger av kolesterylester offentliggjort henholdsvis i *J. Antibiot.*, 49(8): 815- 816 (1996) og *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996). CETP-inhibitorene inkluderer videre også de 20 offentliggjort i WO2000/017165, WO2005/095409 og WO2005/097806.

En foretrukket PDE5-inhibitor er Sildenafil.

25 Det andre midlet av spesiell interesse inkluderer endotelin-antagonister, reninhemmere, angiotensin-I-reseptorantagonister, kalsiumkanalblokkere, diuretika, antidiabetika, slik som DPPIV-hemmere og aldosteronsyntaseinhibitorer.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en kombinasjon, særlig en 30 farmasøytisk kombinasjon, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge definisjonen med formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere terapeutisk aktive midler valgt fra HMG-Co-A-reduktaseinhibitorer, angiotensin-II-reseptorantagonister, angiotensinomdannende enzym-(ACE)-inhibitorer, kalsiumkanalblokkere (CCB), 35 endotelinantagonister, renininhibitorer, diuretika, ApoA-I-etterlignere, antidiabetika, fedmereduksjonsmidler, aldosteronreseptorblokkere, endotelinreseptorblokkere, aldosteronsyntaseinhibitorer (ASI)- og CETP-inhibitorer.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i hemming av nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet i et individ.

5

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av en forstyrrelse eller en sykdom hos et individ forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet.

10

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse av formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av en forstyrrelse eller en sykdom hos et individ forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4.- 24.11, der forstyrrelsen eller sykdommen er valgt fra hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (diabetisk eller ikke-diabetisk), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), syklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme (primær og sekundær) og hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, svangerskapsforgiftning, endometriose og reproduktive forstyrrelser (spesielt mannlig og kvinnelig ufruktbarhet, polycystisk ovariesyndrom, implanteringssvikt), astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive forstyrrelser, slik som depresjon og psykotisk tilstand, slik som demens og geriatrik forvirring, fedme og gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré og irritabel tarmsyndrom), sårheling (spesielt diabetiske og venøse sår og trykksår), septisk sjokk, magesyreutskillelsesdysfunksjon, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

15

20

25

30

35

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse ifølge definisjonen med formel III eller IV, for anvendelse som et medikament.

5 I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse ifølge definisjonen med formel III eller IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandlingen av en forstyrrelse eller en sykdom hos et individ forbundet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet.

10 I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse ifølge definisjonen med formel III eller IV, i fremstillingen av et medikament for behandlingen av en forstyrrelse eller sykdom hos et individ karakterisert av en aktivitet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der forstyrrelsen eller sykdommen er valgt fra hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, 15 perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (diabetisk eller ikke-diabetisk), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og 20 nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), 25 sykkelig ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme (primær og sekundær) og hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, svangerskapsforgiftning, endometriose og reproduktive forstyrrelser (spesielt mannlig og kvinnelig ufruktbarhet, polycystisk ovariesyndrom, implanteringssvikt), astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive 30 forstyrrelser, slik som depresjon og psykotisk tilstand, slik som demens og geriatrik forvirring, fedme og gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré og irritabel tarmsyndrom), sårheling (spesielt diabetiske og venøse sår og trykksår), septisk sjokk, magesyreutskillelsesdysfunksjon, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og 35 aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse ifølge definisjonen med formel III eller IV, for behandlingen av en forstyrrelse eller sykdom hos et individ karakterisert av en aktivitet med nøytral endopeptidase EC 3.4. 24.11-aktivitet, der forstyrrelsen eller sykdommen er

5 valgt fra hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt (diabetisk eller ikke-diabetisk), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), diabetisk nefropati, ikke-diabetisk

10 nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose,

15 atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt (inkludert ødem og saltretensjon), syklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme (primær og sekundær) og hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, svangerskapsforgiftning, endometriose og reproduktive

20 forstyrrelser (spesielt mannlig og kvinnelig ufruktbarhet, polycystisk ovariesyndrom, implanteringssvikt), astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive forstyrrelser, slik som depresjon og psykotisk tilstand, slik som demens og geriatrisk forvirring, fedme og gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré og irritabel

25 tarmsyndrom), sårheling (spesielt diabetiske og venøse sår og trykksår), septisk sjokk, magesyreutskillelsesdysfunksjon, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

30 Eksemplifisering ifølge oppfinnelsen

De følgende eksemplene er ment å illustrere oppfinnelsen og skal ikke tolkes som begrensende av denne. Temperaturer angis i grader Celsius. Med mindre annet er angitt, utføres alle fordampningene under redusert trykk, vanligvis mellom rundt 15 mm Hg og 100 mm Hg (= 20-133 mbar). Strukturen til

35 sluttproduktene, mellomproduktene og utgangsmaterialene bekreftes av analytiske standardfremgangsmåter, f.eks. mikroanalyse og spektroskopiske

karakteristikk, f.eks. MS, IR, NMR. De anvendte forkortelsene er de som er konvensjonelle i teknikken.

Alle utgangsmaterialer, byggeblokker, reagenser, syrer, baser, dehydreringsmidler, løsningsmidler og katalysatorer som benyttes til å syntetisere forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles av fremgangsmåter for organisk syntese som er kjent for en med ferdigheter innen teknikken (Houben-Weyl 4. utg. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, bind 21). Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan videre fremstilles ved fremgangsmåter for organisk syntese som er kjent for fagmannen som vist i de følgende eksemplene.

Eksemplifisering av oppfinnelsen:

Forkortelser:

br: bred	bs: bred singlett
Ac: Acetyl	Atm: atmosfære
Aq: vandig	beregn.: beregnet
Bn: benzyl	Boc tert-butoksykarbonyl
d: dublett	dd: dublett av dubletter
DCM: diklormetan	DME: 1,4-dimetoksyetan
DMF: <i>N,N</i> -dimetylformamid	DMSO: dimetylsulfoksid
DAD: diodearraydetektor	DTT: ditiotreitrol
EDTA: etylendiamintetraeddiksyre	ESI: elektroprayionisering
Et og EtOAc: etyl og etylacetat	
HATU: <i>O</i> -(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumheksafluorofosfat	HOBt: 1-hydroksey-7-azabenzotriazol
HPLC: høytrykksvæskerkromatografi	LC og LCMS: væske

HPLC-RT: høytrykksvæskekromatografi- retensjonstid	kromatografi og væske
	kromatografi og massespektrometri
H: Time(r)	IR: infrarød
MeOH: metanol	MS: massespektrometri
m: multipllett	min: minutter
Me: metyl	m/z: masse:ladning-forhold
M og mM: Molar og millimol	Mg: milligram
i.b.: ikke bestemt	NMR: kjernemagnetisk resonans
PMBCI: para-metoksybenzyklorid	Pr og iPr: propyl and isopropyl
ppm: deler per million	Pd:C: Palladium på karbon
Ph: Fenyl	q: kvartett
RP: reversfase	RT: romtemperatur
s: singlett	t: tripllett
TFA: trifluoreddiksyre	THF: tetrahydrofuran
TLC: tynnsjikt-kromatografi	tBu: tert-butyl
µl, ml og l: mikroliter, milliliter og liter	Tris-HCl: aminotris(hydroksymetyl)metanhydroklorid
vekt: vekt	UV: ultrafiolett

De følgende eksemplene er ment å illustrere oppfinnelsen og skal ikke tolkes som begrensende av denne. Temperaturer angis i grader Celsius. Med mindre annet er angitt utføres alle fordampningene under redusert trykk, fortrinnsvis mellom rundt 15 mm Hg og 100 mm Hg (= 20–133 mbar). Strukturen til sluttproduktene, mellomproduktene og utgangsmaterialene bekreftes av analytiske standardfremgangsmåter, f.eks. mikroanalyse og spektroskopiske

karakteristikk, f.eks. MS, IR, NMR. De anvendte forkortelsene er de som er konvensjonelle i teknikken.

Alle utgangsmaterialer, byggeblokker, reagenser, syrer, baser, dehydreringsmidler, løsningsmidler og katalysatorer som benyttes til å syntetisere forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles av fremgangsmåter for organisk syntese som er kjent for de med ferdigheter innen teknikken (Houben-Weyl 4. utg. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, bind 21). Videre kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles ved fremgangsmåter for organisk syntese som er kjent for fagmannen som vist i de følgende eksemplene.

Forbindelsene i eksemplene 3-1 og 3-2 til 3-15 ble funnet å ha IC_{50} -verdier i området fra rundt 0,001 nM til rundt 10 000 nM for NEP.

Forholdene for måling av retensjonstidene er som følger:

HPLC-tilstand A:

Kolonne: INERTSIL C8-3, 3 μ m x 33 mm x 3,0 mm ved 40 °C.

Strømningshastighet: 2 ml/min

Mobilfase: A) 0,5 mM ammoniumformiat i H₂O; B) 50 % MeOH i CH₃CN

Gradient: lineær gradient fra 5 % B til 95 % B i 2 min

Detektering: DAD-UV ved 210-400 nm

HPLC-forhold B:

Kolonne: INERTSIL C8-3, 3 μ m x 33 mm x 3,0 mm ved 40 °C.

Strømningshastighet: 2 ml/min

Mobilfase: A) 0,1 % maursyre i H₂O; B) 50 % MeOH i CH₃CN

Gradient: lineær gradient fra 5 % B til 95 % B i 2 min

Detektering: DAD-UV ved 210-400 nm

HPLC-forhold C:

Kolonne: INERTSIL C8-3, 3 μ m x 33 mm x 3,0 mm ved 40 °C.

Strømningshastighet: 2 ml/min

Mobilfase: A) 0,5 mM ammoniumformiat i H₂O; B) 50 % MeOH i CH₃CN

Gradient: lineær gradient fra 40 % B til 95 % B i 2 min

Detektering: DAD-UV ved 210-400 nm

HPLC-forhold D:

Kolonne: INERTSIL C8-3, 3 µm x 33 mm x 3,0 mm ved 40 °C.

Strømningshastighet: 2 ml/min

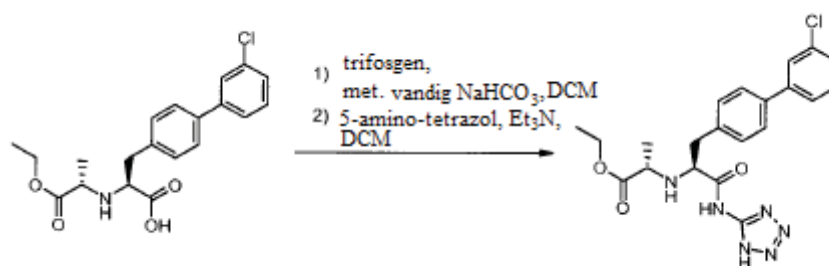
Mobilfase: A) 0,1 % maursyre i H₂O; B) 50 % MeOH i CH₃CN

5 Gradient: lineær gradient fra 40 % B til 95 % B i 2 min

Detektering: DAD-UV ved 210-400 nm

Den relative stereokjemien ble bestemt ved anvendelse av todimensjonal NMR. Under reaksjonsforholdene er racemiseringen av stereosenteret som bærer bis-fenylmetylgruppen ikke forventet. Derfor ble den absolutte stereokjemien bestemt basert på den relative stereokjemien og stereokjemien til senteret som bærer bisfenylmetylgruppen.

Eksempel 1-1: Syntese av (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1 H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyreety-lester

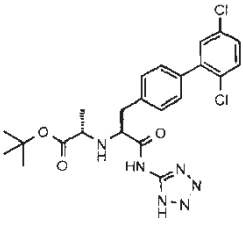
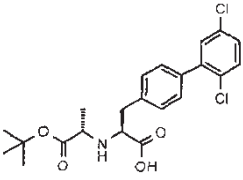


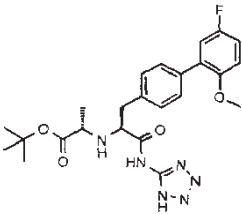
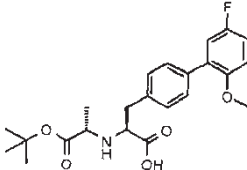
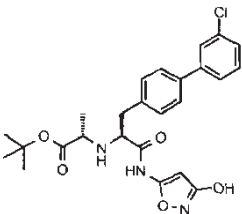
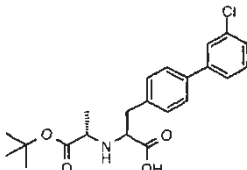
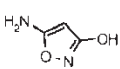
Til en suspensjon av (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etyl-amino)-propionsyre (4,0 g, 10,84 mmol) i diklormetan (60 ml) og mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) ble det tilsatt trifosgen (1,90 g, 6,39 mmol). Etter kraftig omrøring i 0,5 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc og delvis konsentrert under redusert trykk. Overskudd av trifosgen ble bråkjølt ved tilsetning av mettet, vandig NaHCO₃ og ble omrørt i 0,5 time. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc og vasket med saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble oppløst i diklormetan (50 ml). Til løsningen ble det tilsatt trietylamin (1,93 ml, 13,8 mmol) og 5-amino-1H-tetrazol (1,18 g, 13,84 mmol) ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble gradvis varmet opp til romtemperatur. Etter omrøring i 2 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og renses ved silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 10 % MeOH i diklormetan) for å gi en blanding av det ønskede transisomerproduktet og cis-isomeren. Det oppnådde materialet ble re-krystallisert fra CH₃CN tre ganger for å gi

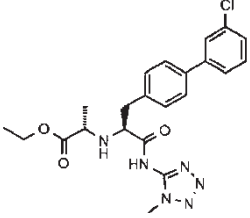
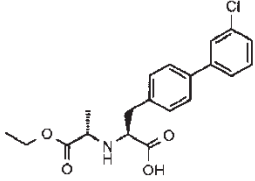
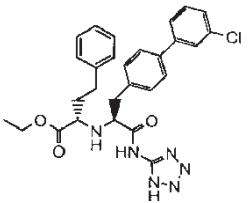
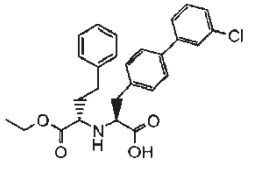
(S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1 H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyreety-lester (3,92 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 1,11 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (dd, 1H, *J* = 8,1, 13,7 Hz), 3,02 (dd, 1H, *J* = 5,8, 14,0 Hz), 3,27-3,36 (m, 1 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 4,01 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,69 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 1,8 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 443; HRMS: beregnet for C₂₂H₂₃CIN₆O₃ (M)⁺ 442,1, funnet 442,1; EA: Beregnet for C₂₁H₂₃CIN₆O₃: C, 56,95; H, 5,23; N, 18,97. Funnet: C, 56,88; H, 5,07; N, 19,1.

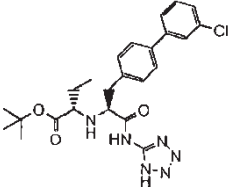
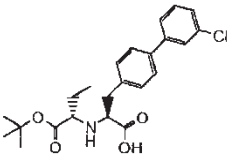
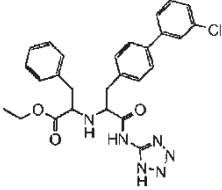
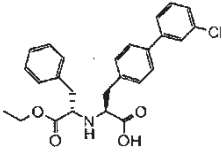
Kiral HPLC-retensjonstid = 9,26 min [forhold: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4,6 x 100 mm); strømningshastighet = 1 ml/min.; elueringsmiddel: 20 % EtOH (med 0,1 % TFA) i heptan].

De følgende forbindelsene ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som eksempel 1-1 med egnede mellomprodukter:

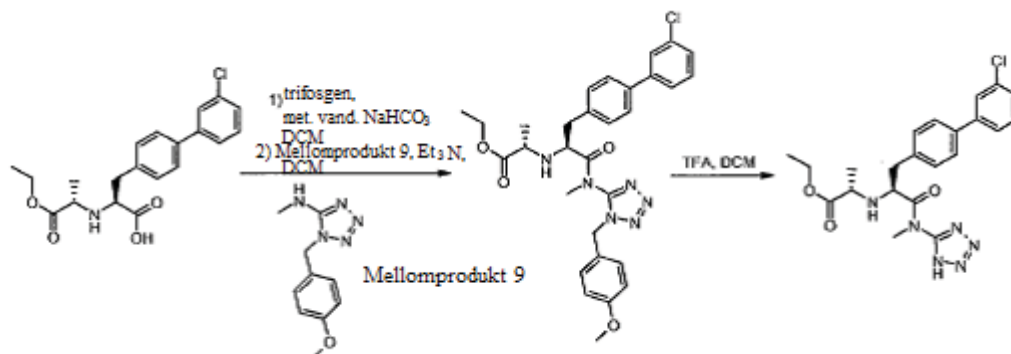
Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1)
Eksempel 1-2	 (S)-2-[(S)-2-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre-tert-butylester	 (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyre og  5-amino-1H-tetrazol	1,38 min (C)	505

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1)
Eksempel 1-3	 (S)-2-[(S)-2-(5'-fluor-2'-metoksy-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)karbamoyl]-etylaminopropionsyre-tert-butylester	 (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etylaminopropionsyre og  5-amino-1H-tetrazol	1,27 min (C)	485
Eksempel 1-4	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-yl)karbamoyl]-etylaminopropionsyre-tert-butylester	 (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etylaminopropionsyre og  5-amino-isoksazol-3-ol	1,48 min (C)	486

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1)
Eksempel 1-5	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1 H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre-etylester	 (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etyl-amino)-propionsyre og  1-metyl-1H-tetrazol-5-ylamin	1,12 min (C)	457
Eksempel 1-6	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-4-fenyl-smørsyre-etylester	 (S)-2-[(S)-1-karboksy-2-(3'-klorbifenyl-4-yl)-etyl-amino]-4-fenyl-smørsyre-etylester og  5-amino-1H-tetrazol	1,47 min (C)	533,4

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1)
Eksempel 1-7	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-smørsyre-tert-butylester	 (S)-2-[(S)-1-karboksy-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-etyl-amino]-smørsyre-tert-butylester og  5-amino-1H-tetrazol	1,27 (C)	485
Eksempel 1-8	 2-[2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-3-fenyl-propionsyreetyler	 (S)-3-(3'-klorbifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-2-fenyl-etyl-amino)-propionsyre og  5-amino-1H-tetrazol	1,31 (C)	519

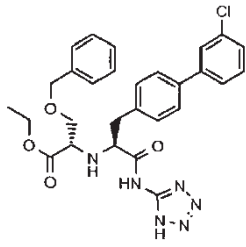
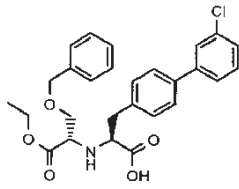
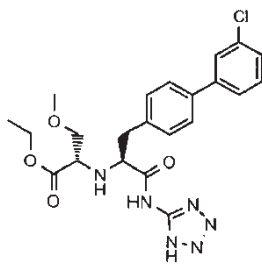
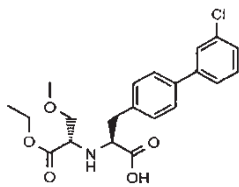
Forsøk 1-9. (S)-2-{(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-[metyl-(1H-tetrazol-5-yl)-karbamoyl]-etyl-amino}-propionsyreetyler



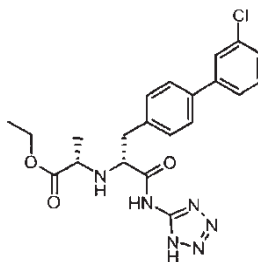
Til en suspensjon av (S)-3-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etylamino)-propionsyre (225 mg, 0,599 mmol) i diklormetan (4 ml) og mettet vandig NaHCO₃ (1 ml) ble det tilsatt trifosgen (178 mg, 0,599 mmol). Etter kraftig omrøring i 10 min ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc og delvis konsentrert under redusert trykk. Overskudd av trifosgen ble bråkjølt ved tilsetning av mettet, vandig NaHCO₃ og omrørt i 0,5 time. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc og vasket med saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble oppløst i diklormetan (5 ml). Til blandingen ble det tilsatt trietylamin (0,167 ml, 1,197 mmol) og [1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-metyl-amin (197 mg, 0,898 mmol) og omrørt ved 45 °C over natten. Ytterligere trietylamin (0,167 ml, 1,197 mmol) og [1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-metyl-amin (197 mg, 0,898 mmol) ble tilsatt og omrørt ved 45 °C i 30 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og renses ved silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 10 % MeOH i DCM) for å gi (S)-2-((S)-2-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-1-{[1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-metyl-karbamoyl}-etyl-amino)-propionsyreetyler (261 mg). MS: *m/z* (MH⁺) 577; HPLC-retensjonstid 1,36 min (HPLC-forhold C).

Deretter ble (S)-2-((S)-2-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-1-{[1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-metyl-karbamoyl}-etyl-amino)-propionsyreetyler (260 mg, 0,451 mmol) oppløst i TFA (5 ml) og DCM (5 ml) og omrørt ved 50 °C i 12 timer og ved 75 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi (S)-2-((S)-2-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-1-[metyl-(1H-tetrazol-5-yl)-karbamoyl]-etyl-amino)-propionsyreetyler (120 mg). MS: *m/z* (MH⁺) 457; HPLC-retensjonstid 0,95 min (HPLC-forhold C).

De følgende forbindelsene ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som eksempel 1-1 med egnede mellomprodukter:

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 1-10			1,31 min (C)	549
	(S)-3-benzyloxy-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyreetyler	(S)-2-((S)-2-benzyloxy-1-etoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyre og  5-amino-1H-tetrazol		
Eksempel 1-11		 (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-2-metoksy-etyl-amino)-propionisyre og  5-amino-1H-tetrazol	1,29 min (A)	471

Eksempel 2-1: (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyreety-lester



5

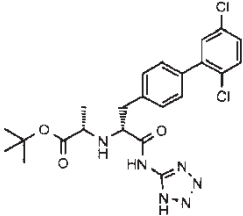
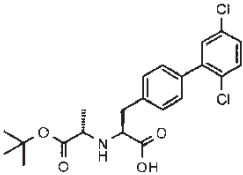
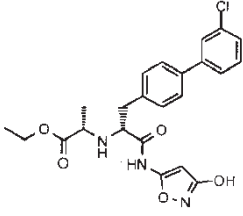
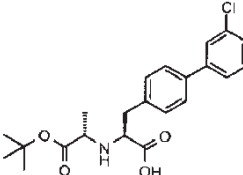
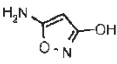
Cis-isomeren oppnådd fra prosedyren beskrevet i eksempel 1-1 ble isolert ved reversfase-HPLC (Sunfire C-18-kolonne, 0,1 % TFA i H₂O:CH₃CN) for å gi (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyreety-lester; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,07 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,12 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,88 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 13,6 Hz), 3,04 (dd, 1 H, *J* = 6,1, 13,6 Hz), 3,18-3,26 (m, 1 H), 3,69-3,78 (m, 1 H), 3,87-4,03 (m, 2H), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 1 H); MS: *m/z* (MH⁺) 443.

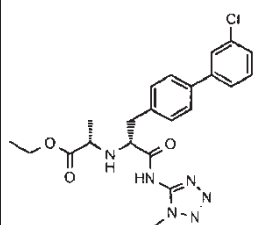
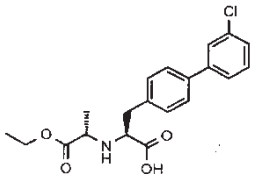
10

15

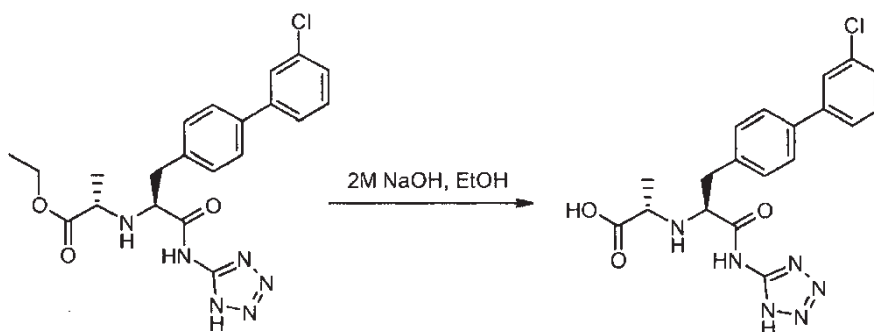
De følgende forbindelsene ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som eksempel 1-1 og 2-1 med egnede mellomprodukter:

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
------------	---------	-----------------	----------------------	--------------

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 2-2	 (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dichloro-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)carbamoyl]-ethylamino]-propionic acid tert-butyl ester	 (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-ethylamino)-3-(2',5'-diklor-biphenyl-4-yl)-propionsyre Og  5-amino-1H-tetrazol	1,38 min (C)	505
Eksempel 2-3	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-yl)karbamoyl]-ethylamino]-propionsyreetyler	 (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-ethylamino)-3-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-propionsyre Og  5-amino-isoksazol-3-ol	1,46 min (C)	486

Eksempel #	Produkt	Mellomprodukter	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 2-4	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1 H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyreetyler	 (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etylamin)-propionsyre Og  1-metyl-1H-tetrazol-5-ylamin	1,16 min (C)	457

Eksempel 3-1: (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyre



5

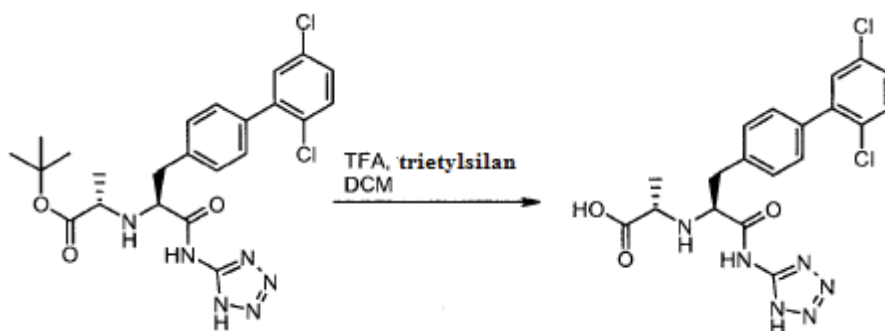
10

(S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyreetyler (100 mg, 0,226 mmol) ble behandlet med 2 M vandig NaOH (2 ml) og EtOH (0,5 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time ble reaksjonsblandingen surgjort med 2 M HCl for å justere pH-en til 1. Det resulterende bunnfallet ble samlet ved filtrering. Det oppnådde materialet ble krystallisert fra EtOH for å gi (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyre (94 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,94 (dd, 1 H, *J* = 7,3, 13,7 Hz), 3,03 (dd, 1H, *J* = 6,3, 13,6 Hz), 3,26 (dd, 1 H, *J* = 7,1, 13,9 Hz), 3,81 (dd, 1 H, *J* = 6,9, 6,9 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,8, 1,8 Hz), 15,9 (bs, 1 H); MS: *m/z* (MH⁺) 415; HRMS: beregnet for C₁₉H₁₉ClN₆O₃ (M)⁺ 414,1, funnet 414,1.

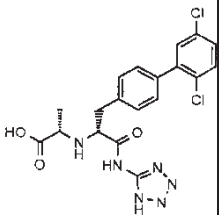
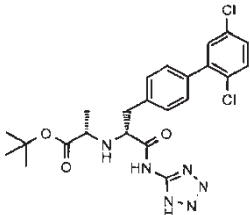
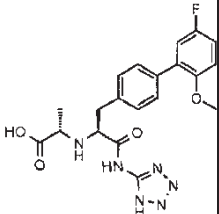
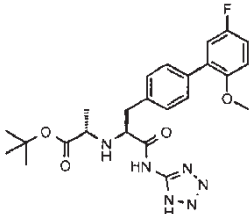
Kiral HPLC-retensjonstid = 13,17 min [forhold: Daicel CHIRALPAK IA 4,6 x 100 mm]; strømningshastighet = 1 ml/min.; elueringsmiddel: 20 % EtOH (med 0,1 % TFA) i heptan].

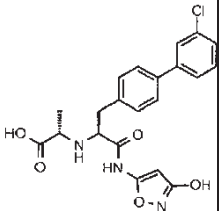
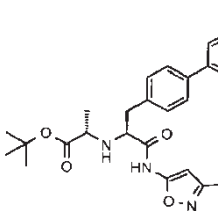
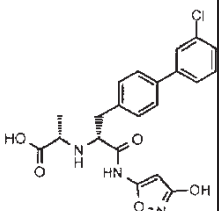
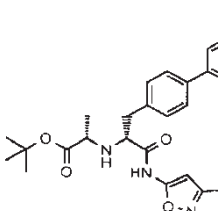
Eksempel 3-2: (S)-2-[(S)-2-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre

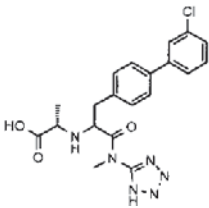
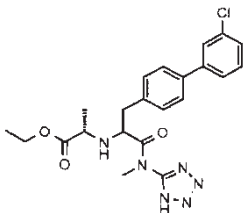
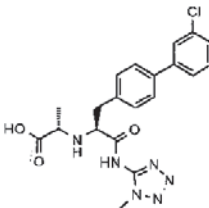
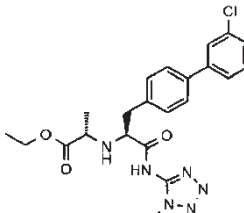


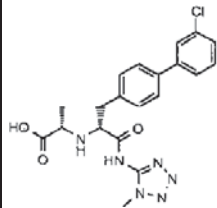
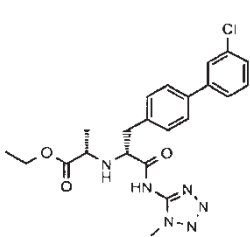
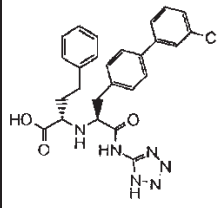
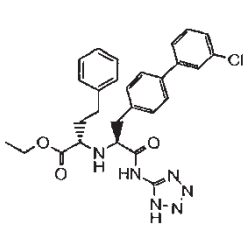
Til en løsning av (S)-2-[(S)-2-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre-tert-butylester (103 mg, 0,204 mmol) i DCM (2 ml) ble det tilsatt TFA (1 ml) og triethylsilan (0,098 ml, 0,611 mmol). Etter omrøring i 8 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved reversfase HPLC (Sunfire C-18-kolonne, elueringsmiddel: 0,1 % TFA i H₂O:CH₃ CN) for å gi (S)-2-[(S)-2-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1,49 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 3,29 (dd, 1H, *J* = 7,6, 13,9 Hz), 3,42 (dd, 1H, *J* = 7,1, 14,2 Hz), 4,13 (dd, 1 H, *J* = 7,1, 14,0 Hz), 4,62 (dd, 1 H, *J* = 7,3, 7,3 Hz), 7,37 (d, 1 H, *J* = 2,5 Hz), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, *J* = 4,3 Hz), 7,48 (dd, 1 H, *J* = 2,5, 8,6 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 14,89 (bs, 1 H); HPLC-retensjonstid 1,25 minutter (forhold A); MS: *m/z* (MH⁺) 449.

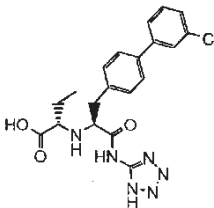
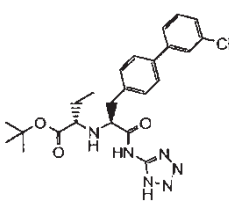
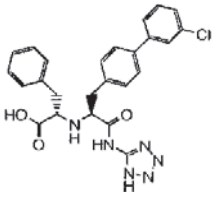
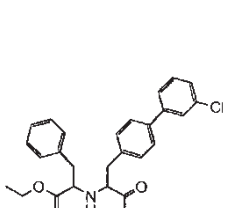
De følgende forbindelsene ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som eksempel 3-1 eller 3-2 med egnet utgangsmateriale og forhold:

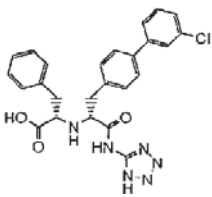
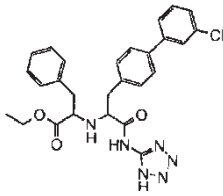
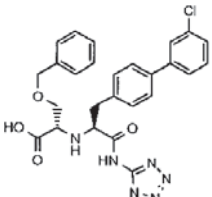
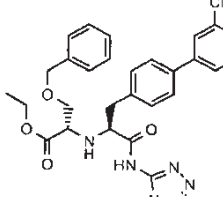
Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-3	 (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)carbamoyl]ethylamino]propionsyre	 (S)-2-[(R)-2-(2',5'-dichlorobiphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)carbamoyl]ethylamino]propionsyre-tert-butylester	TFA, trietylsilan, DCM, RT	1,30 min (A)	449
Eksempel 3-4	 (S)-2-[(S)-2-(5'-fluor-2'-metoksybiphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)carbamoyl]ethylamino]propionsyre	 (S)-2-[(S)-2-(5'-fluor-2'-metoksybiphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)carbamoyl]ethylamino]propionsyre-tert-butylester	TFA, trietylsilan, DCM, RT	1,19 min (A)	429

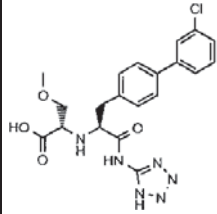
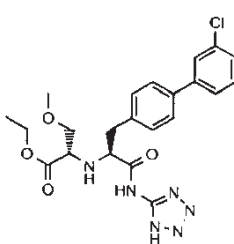
Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-5	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-ylkarbamoyl)-etylamino]-propionsyre	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-ylkarbamoyl)-etylamino]-propionsyre-tert-butylester	TFA, trietylsilan, DCM, RT	1,30 min (A)	430
Eksempel 3-6	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-ylkarbamoyl)-etylamino]-propionsyre	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-ylkarbamoyl)-etylamino]-propionsyre-tert-butylester	TFA, trietylsilan, DCM, RT	1,40 min (A)	430

Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-7	 (S)-2-{2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-[metyl-(1H-tetrazol-5-yl)-karbamoyl]-etyl-amino}-propionsyre	 (S)-2-{2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-[metyl-(1H-tetrazol-5-yl)-karbamoyl]-etyl-amino}-propionsyre-etyl-ester	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	1,16 min (A)	429
Eksempel 3-8	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre-etyl-ester	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	1,38 min (A)	429

Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-9	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyre	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-propionsyreetyler	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	1,43 min (A)	429
Eksempel 3-10	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-4-fenyl-smørsyre	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-4-fenyl-smørsyreetyler	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	0,82 min (C)	505

Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-11	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-smørsyre	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-smørsyre-tert-butylester	TFA, DCM, RT	0,42 min (C)	429
Eksempel 3-12	 (S)-2-[(S)-2-(3'-(S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-fenyl-propionsyre	 2-[2-(3'-klorbifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-fenyl-propionsyre-etyl ester	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	1,25 min (A)	491

Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-13	 (S)-2-[(R)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)karbamoyl]-etylamin]-3-fenyl-propionsyre	 2-[2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)karbamoyl]-etylamin]-3-fenyl-propionsyreetyler	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	1,28 min (A)	491
Eksempel 3-14	 (S)-3-benzyl-2-[(S)-2-(3'-klorbifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)karbamoyl]-etylamin]-propionsyre	 (S)-3-benzyl-2-[(S)-2-(3'-klorbifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)karbamoyl]-etylamin]-propionsyreetyler	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	1,35 min (A)	521

Eksempel #	Produkt	Utgangsmateriale	Hydrolyseforhold	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Eksempel 3-15	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-3-metoksy-propionsyre	 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etyl-amino]-3-metoksy-propionsyreester	2 M vandig NaOH, EtOH, RT	0,93 min (A)	445

Eksempel 3-3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1,48 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 3,27 (dd, 1H, *J* = 8,8, 13,1 Hz), 3,47 (dd, 1H, *J* = 6,1, 13,4 Hz), 4,03 (dd, 1H, *J* = 7,1, 14,1 Hz), 4,47 (dd, 1 H, *J* = 7,3, 7,3 Hz), 7,37-7,42 (m, 5H), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 2,8, 8,6 Hz), 7,58 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 14,89 (bs, 1 H).

Eksempel 3-4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,35-1,43 (m, 3H), 3,20 (bs, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,75-4,00 (m, 1 H), 4,36 (bs, 1 H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz).

Eksempel 3-5: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,37 (bd, 3H, *J* = 4,8 Hz), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,67-3,90 (m, 1 H), 4,10-4,37 (m, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,40-7,45 (m, 1 H), 7,48 (dd, 1H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,66-7,73 (m, 3H).

Eksempel 3-6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19-1,39 (m, 3H), 3,05-3,218 (m, 2H), 3,30-4,25 (m, 2H), 5,83 (s, 1 H), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,48 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,61-7,73 (m, 4H).

Eksempel 3-7: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48-1,57 (m, 3H), 3,05-3,47 (m, 2H), 3,728/3,31 (s $\times$ 2, totalt 3H), 4,02-4,21 (m, 1 H), 5,61-5,82 (m, 1 H), 7,06-7,27 (m, 1H), 7,34-7,76 (m, 7H).

5 Eksempel 3-8: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35-1,43 (m, 3H), 3,13-3,34 (m, 2H), 3,35-3,95 (m, 1 H), 3,73 (s, 3H), 4,08-4,45 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,62-7,75 (m, 4H).

10 Eksempel 3-9: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32-1,42 (m, 3H), 3,13-3,34 (m, 2H), 3,35-3,95 (m, 1 H), 3,73 (s, 3H), 4,02-4,36 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,61-7,74 (m, 4H).

15 Eksempel 3-10: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,90 (m, 2 H), 2,59 (t, J =7,7 Hz, 2 H), 2,96 (dd, J =13,6, 7,3 Hz, 1 H), 3,07 (dd, J =13,6, 7,1 Hz, 1 H), 3,11 - 3,17 (m, 1 H), 3,78 (t, J =7,1 Hz, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 5 H), 7,33 (d, J =8,3 Hz, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 (t, J =8,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J =8,3 Hz, 3 H), 7,68 (t, J =1,8 Hz, 1 H), 12,02 (br, s., 1 H), 15,89 (br, s., 1H).

20 Eksempel 3-11: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, J =7,5 Hz, 3 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 3,08 - 3,27 (m, 2 H), 3,56 (br, s., 3 H), 4,16 (br. s., 1 H), 7,34 (d, J =8,3 Hz, 2 H), 7,41 (ddd, J =7,8, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,47 (t, J =7,8 Hz, 1 H), 7,61 (dt, J =8,0, 1,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J =8,3 Hz, 2 H), 7,68 (t, J =1,8 Hz, 1 H), 12,27 (br, s., 1 H), 16,09 (br. s., 1 H).

25 Eksempel 3-12: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83 - 2,91 (m, 2 H), 2,91 - 3,11 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 3,88 (br. s., 1 H), 7,14 - 7,20 (m, 3 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 (d, J =8,3 Hz, 2 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, J =7,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 3 H), 7,68 (t, J =1,9 Hz, 1 H), 11,92 (br. s., 1 H), 15,91 (br. s., 1 H).

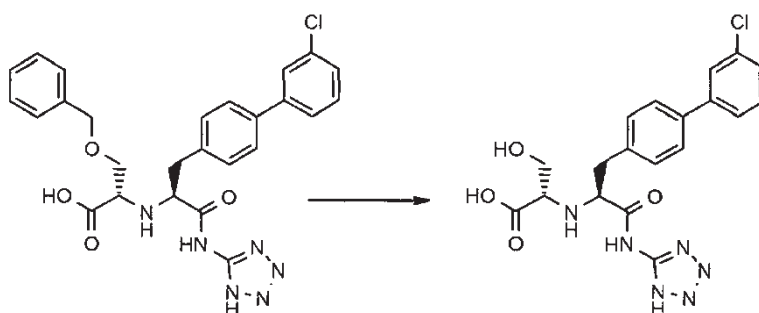
30 Eksempel 3-13: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,81 - 3,03 (m, 4 H), 3,51 (t, J =6,4 Hz, 1 H), 3,79 (t, J =6,2 Hz, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 7 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, J =7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J =8,1 Hz, 2 H), 7,59 (dt, J =7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,66 (t, J =1,9 Hz, 1 H), 11,78 (br. s., 1 H), 15,86 (br. s., 1 H).

35 Eksempel 3-14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,97 (dd, 1H, J = 7,1, 13,6 Hz), 3,07 (dd, 1 H, J = 6,3, 13,6 Hz), 3,47 (dd, 1 H, J = 5,1, 5,1 Hz),

3,58 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 3,87 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 4,46 (d, 1 H, $J = 12,1$ Hz), 7,22-7,36 (m, 7H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H, $j = 7,8$ Hz), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,68 (t, 1 H, $J = 1,8$ Hz).

5 Eksempel 3-15: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,97-3,13 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,40-3,61 (m, 3H), 3,76-4,01 (m, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,69 (bt, $J = 1,77$ Hz, 1 H).

10 Eksempel 3-16: (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-hydroksy-propionsyre

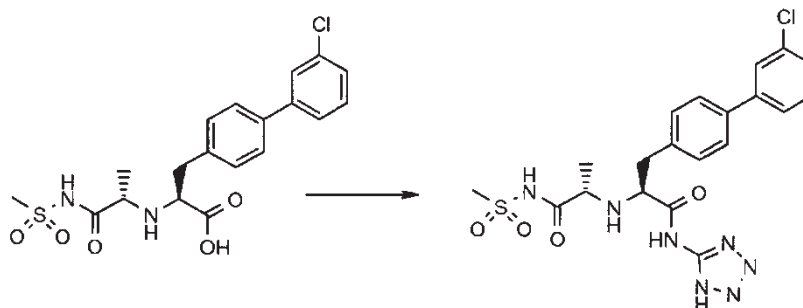


15 Til en løsning av (S)-3-benzyloksy-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyre-etyl ester (47 mg, 0,090 mmol) i EtOAc (1 ml) og EtOH (1 ml) ble det tilsatt 5 % Pd-C (9,6 mg, 0,0045 mmol). H_2 -gass ble tilført med en ballong og reaksjonsblandingen ble omrørt om ved 50 °C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celittmatten og filtratet ble konsentrert. Resten ble rensert ved reversfase HPLC (Sunfire C-18-kolonne, elueringsmiddel: 20 0,1 % TFA i $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$) for å gi (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-hydroksy-propionsyre (S)-2-[(S)-2-bifenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-hydroksy-propionsyre ble også isolert (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-hydroksypropionsyre; NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,99-3,14 (m, 2H), 3,50-3,67 (m, 3H), 3,86-3,98 (m, 1 H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,58-7,70 (m, 4H)); HPLC-retensjonstid 1,17 minutter (forhold A); MS: m/z (MH^+) 431.

25 (S)-2-[(S)-2-bifenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-hydroksy-propionsyre; NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,18 (dd, 1 H, $J = 7,6, 13,4$ Hz), 3,24-3,36 (m, 1 H), 3,66-3,87 (m, 3H), 4,17-4,37 (m, 1 H), 7,32 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,32-7,38 (m, 1 H), 7,44 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,56-7,67 (m, 4H)); HPLC-retensjonstid 1,00 minutter (forhold A); MS: m/z (MH^+) 397.

30

Eksempel 4-1: (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-2-metansulfonylamino-1-metyl-2-okso-etylamino)-N-(1H-tetrazol-5-yl)-propionamid



5

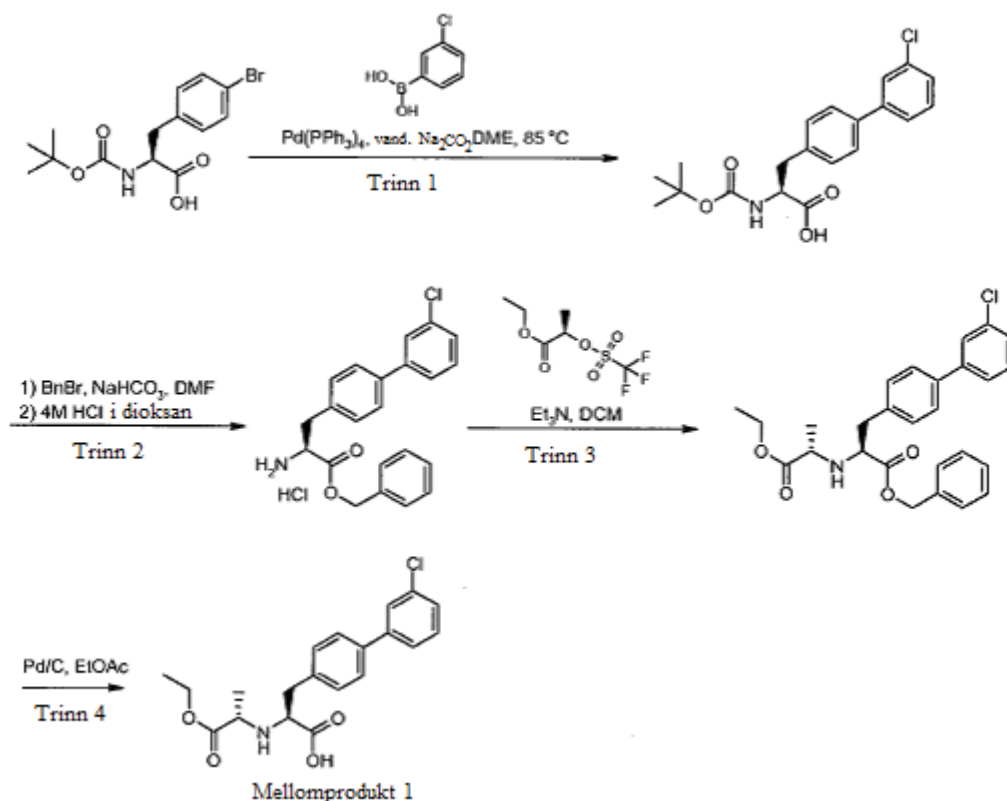
Eksempel 4-1 ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som eksempel 1-1. NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1,21 (d, *J* = 6,32 Hz, 3H), 2,92-3,05 (m, 1 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 3,17(s, 3H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 3,82-3,95 (m, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7,83 Hz), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,68-7,22 (m, 1H)); HPLC-retensjonstid 1,21 minutter (forhold A); MS: *m/z* (MH⁺) 492.

10

Utgangsmaterialene eller mellomproduktene ble fremstilt på følgende måte:

15

Mellomprodukt 1: (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etylamino)-propionsyre



Trinn 1: Til en løsning av Boc-L-4-bromfenylalanin (15,0 g, 43,6 mmol), 3-
 5 klorfenylborholdig syre (8,52 g, 54,5 mmol) og
 tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (1,51 g, 1,31 mmol) i 1,2-dimetoksyetan
 (180 ml) ble det tilsatt en 2 M løsning av vandig Na_2CO_3 (33 ml).
 Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85 °C. Etter omrøring i 2 timer ble
 reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc.
 Blandingen ble vasket med 1 M HCl og saltløsning. Det organiske sjiktet ble
 10 tørket over Na_2SO_4 , konsentrert under redusert trykk og renses ved
 silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 10 % MeOH i diklormetan) for å
 gi (S)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyre
 (13,6 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,21-
 3,31 (m, 1H), 4,65 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,45-7,50 (m,
 15 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H); MS: m/z (MH^+) 376.

Trinn 2: Til en løsning av (S)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(3'-klor-bifenyl-
 4-yl)-propionsyre (12,9 g, 34,3 mmol) i DMF (130 ml) ble det tilsatt
 20 benzylbromid (8,16 ml, 68,6 mmol) og NaHCO_3 (5,77 g, 68,6 mmol). Etter
 omrøring ved romtemperatur over natten ble reaksjonsblandingen fortynnet
 med EtOAc. Blandingen ble vasket med H_2O og saltløsning, tørket over Na_2SO_4

og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble behandlet med 4 M HCl i dioksan (30 ml) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og den resulterende resten ble rensset med *i*Pr₂O for å gi (S)-2-amino-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester (11,2 g).

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,14 (dd, 1H, *J* = 7,7, 12,0 Hz), 3,27 (dd, 1H, *J* = 5,9, 12,0 Hz), 4,38 (dd, 1H, *J* = 5,9, 7,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 5H), 7,42-7,45 (m, 1 H), 7,51 (dd, 1H, *J* = 7,6, 7,6 Hz), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,69 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 1,8 Hz), 8,64 (bs, 2H); MS: *m/z* (MH⁺) 366.

10 Trinn 3: Til en løsning av (S)-2-amino-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester (10,0 g, 24,9 mmol) i diklormetan (100 ml) ble det tilsatt trietylamin (10,4 ml, 74,6 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring i 10 min ble etyl-(*R*)-2-(trifluormetylsulfonyloksy)propionat (9,3 ml, 49,5 mmol) tilsatt ved romtemperatur og omrørt i 1 time. Ytterligere trietylamin (10,4 ml, 74,6 mmol)

15 og etyl-(*R*)-2-(trifluormetylsulfonyloksy)propionat (9,3 ml, 49,5 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur og omrørt i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med H₂O og det organiske sjiktet ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (EtOAc:heptan) for å gi (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-

20 etylamino)-propionsyrebenzylester (10,6 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,27 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,89 (bs, 1 H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H, *J* = 6,8, 14,8 Hz), 3,69 (dd, 1H, *J* = 7,1, 7,1 Hz), 4,06-4,17 (m, 2H), 5,06 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 5,12 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, *J* = 7,6, 7,6 Hz), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,53 (dd, 1 H, *J* = 1,5, 1,5 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 466.

25

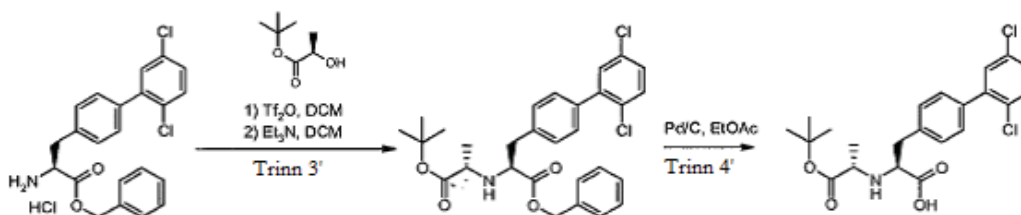
Trinn 4: En suspensjon av (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etyl-amino)-propionsyrebenzylester (10,0 g, 21,5 mmol) og 5 % Pd på karbon (0,914 g) i EtOAc (200 ml) ble behandlet med H₂ (ballong) og omrørt ved 10-15 °C

30 i 1,5 time og ved romtemperatur i 0,5 time. Det resulterte bunnfallet ble løst opp i metanol og filtrert gjennom celittmatte. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og den oppnådde resten ble omkrystallisert fra EtOAc for å gi (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etyl-amino)-propionsyre (5,6 g). Moderluten ble konsentrert under redusert trykk og rensset ved silikagelkolonnekromatografi for

35 å gi en ytterligere mengde av (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-etyl-amino)-propionsyre (1,4 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,85 (dd, 1 H, *J* = 7,1, 14,1 Hz), 2,93 (dd, 1 H, *J*

= 6,3, 13,6 Hz), 3,30-3,37 (m, 1 H), 3,48 (dd, 1H, $J = 6,5, 6,5$ Hz), 4,03 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,48 (dd, 1 H, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,70 (dd, 1 H, $J = 2,0, 2,0$ Hz); MS: m/z (MH^+) 376.

5 Mellomprodukt 2: (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etylamin)-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyre



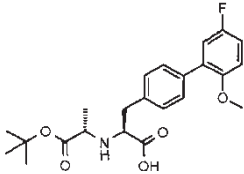
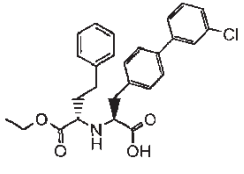
10 De samme prosedyrene beskrevet i trinn 1 (2,5-diklorfenylborholdig syre ble anvendt i stedet for 3-klorfenylborholdig syre) og trinn 2 for fremstilling av mellomprodukt 1 ble anvendt til å fremstille ((S)-2-amino-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylesterhydroklorid.

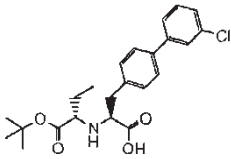
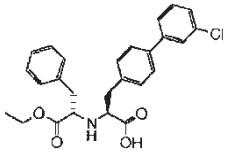
15 Trinn 3': *t*-butyl-(*R*)-2-(trifluormetylsulfonyloksy)propionat ble fremstilt fra (*R*)-2-hydroksy-propionsyre-*tert*-butylester (602 mg, 4,12 mmol), trifluormetansulfonsyreanhydrid (0,696 ml, 4,12 mmol) og 2,6-lutidin (0,480 ml, 4,12 mmol) i DCM (5 ml). Til en suspensjon av ((S)-2-amino-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylesterhydroklorid (600 mg, 1,38 mmol) i
20 diklormetan (10 ml) ble det tilsatt trietylamin (0,574 ml, 4,12 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring i 10 min ble en halv mengde av nylig fremstilt *t*-butyl-(*R*)-2-(trifluormetylsulfonyloksy)propionat tilsatt ved romtemperatur og omrørt i 1 time. Ytterligere trietylamin (0,574 ml, 4,12 mmol) og resten av *t*-butyl-(*R*)-2-(trifluormetylsulfonyloksy)propionat ble tilsatt ved romtemperatur og omrørt i
25 ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med H₂O og det organiske sjiktet ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (EtOAc:heptan) for å gi (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etylamin)-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester (580 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,41 (s, 9H),
30 3,00-3,07 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, $J = 7,1, 13,9$ Hz), 3,70 (dd, 1H, $J = 7,1, 7,1$ Hz), 5,09 (s, 2H), 7,20-7,42 (m, 12H); MS: m/z (MH^+) 528.

Trinn 4': En suspensjon av (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester (580 mg, 1,10 mmol) og 5 % Pd på karbon (0,146 g) i EtOAc (10 ml) ble behandlet med H₂ (ballong) og omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Det resulterte bunnfallet ble løst opp i metanol og filtrert gjennom celittmatte. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og den oppnådde resten ble omkrystallisert fra EtOAc for å gi (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(2',5'-diklor-bifenyl-4-yl)-propionsyre (438 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 1,12 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,35 (s, 9H), 2,84 (dd, 2H, *J* = 7,3, 13,6 Hz), 2,95 (dd, 2H, *J* = 6,1, 13,6 Hz), 3,20 (dd, 1H, *J* = 6,8, 13,6 Hz), 3,48 (dd, 1H, *J* = 6,1, 7,3 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,37 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 438.

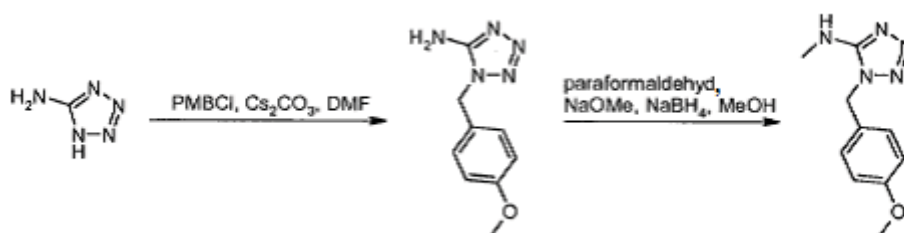
De følgende mellomproduktene ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som mellomprodukt 1 eller mellomprodukt 2 med egnet reagens:

15

Mellomprodukt #	Mellomprodukt	Reagens	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Mellomprodukt 3	 (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(5'-fluor-2'-metoksy-bifenyl-4-yl)-propionsyre	2-metoksy-5-fluor-fenylborholdig syre ble tilsatt i stedet for 3-klorfenylborholdig syre i trinn 1	1,07 min (C)	418
Mellomprodukt 4	 (S)-2-[(S)-1-karboksy-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-etyl-amino]-4-fenyl-smørsyreetyler	(R)-2-hydroksy-4-fenyl-smørsyreetyler ble anvendt i stedet for (R)-2-hydroksy-propionsyre-tert-butylester i trinn 3'	1,39 min (C)	466

Mellomprodukt #	Mellomprodukt	Reagens	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Mellomprodukt 5	 (S)-2-[(S)-1-karboksy-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-etyl-amino]-smørsyre-tert-butylester	(R)-2-hydroksy-smørsyre-tert-butylester ble anvendt i stedet for (R)-2-hydroksy-propionsyre-tert-butylester i trinn 3'	1,15 min (C)	418
Mellomprodukt 6	 (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-2-fenyl-etyl-amino)-propionsyre	(R)-2-hydroksy-3-fenyl-propionsyreetyler ble anvendt i stedet for (R)-2-hydroksy-propionsyre-tert-butylester i trinn 3'	1,27 min (C)	452

Mellomprodukt 7: [1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-metyl-amin



5

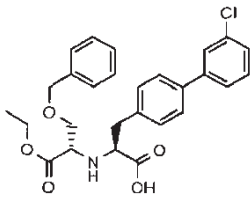
Til en suspensjon av 5-amino-1H-tetrazol (1,50 g, 17,6 mmol) i DMF (30 ml) ble det tilsatt Cs_2CO_3 (8,62 g, 26,4 mmol) og PMBCl (2,90 g, 18,5 mmol). Etter omrøring ved 60 °C i 3 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc. Blandingen ble vasket med H_2O og saltløsning, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med DCM og

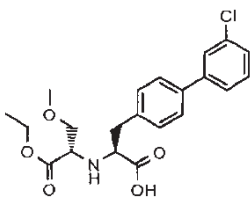
10

det resulterende bunnfallet ble samlet ved filtrering for å gi 1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-ylamin (0,625 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,73 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz).

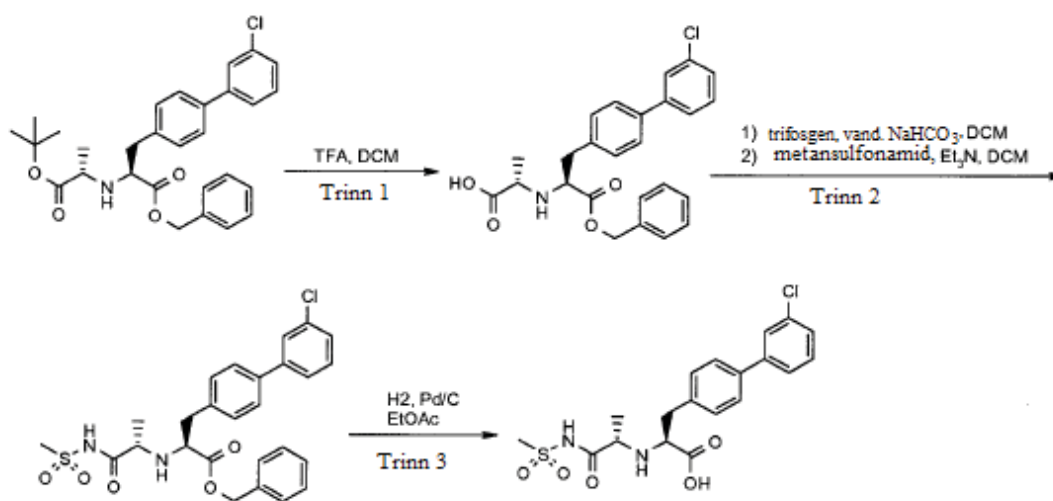
- 5 Deretter, til en suspensjon av 1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-ylamin (600 mg, 2,92 mmol) i MeOH (10 ml) ble det tilsatt paraformaldehyd (132 mg, 4,39 mmol) og natriummetoksid (632 mg, 25 vekt-% i MeOH). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 30 min inntil suspensjonen ble til en klar oppløsning. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og natriumborhydrid (332 mg, 8,77 mmol) ble tilsatt
- 10 porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble refluksert igjen i 15 min. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen quenched med H_2O . Blandingen ble fortynnet med EtOAc, delvis konsentrert og vasket med saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Resten ble
- 15 rensset ved silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 10 % MeOH i DCM) for å gi [1-(4-metoksy-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-metyl-amin (0,63 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,00 (d, 3H, $J = 5,3$ Hz), 3,61 (bs, 1 H), 3,82 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); MS: m/z (MH^+) 220.

- 20 De følgende mellomproduktene ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som mellomprodukt 1 eller mellomprodukt 2 med egnet reagens:

Mellomprodukt #	Mellomprodukt	Reagens	HPLC-RT (forhold)	MS ($\text{M}+1$):
Mellomprodukt 8	 (S)-2-((S)-2-benzyloxy-1-ethoksykarbonyl-ethylamino)-3-(3'-klor-biphenyl-4-yl)-propionsyre	(R)-3-benzyloksy-2-hydroksy-propionsyreetyler ble anvendt i stedet for (R)-2-hydroksy-propionsyreetyler i trinn 3	1,41 min (C)	482

Mellomprodukt #	Mellomprodukt	Reagens	HPLC-RT (forhold)	MS (M+1):
Mellomprodukt 9	 (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-1-etoksykarbonyl-2-metoksy-etyl-amino)-propionsyre	(R)-2-hydroksy-3-metoksy-propionsyre-tylester ble anvendt i stedet for (R)-2-hydroksy-propionsyre-tylester i trinn 3	0,56 min (C)	496

Mellomprodukt 12: (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-2-metansulfonylamino-1-metyl-2-okso-etyl-amino)-propionsyre



5

10

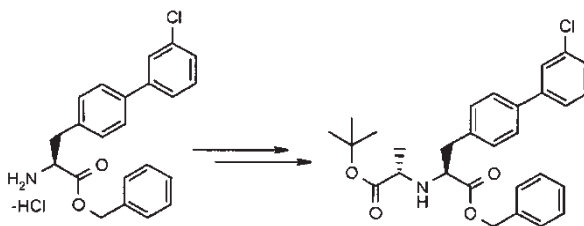
Trinn 1: Til en løsning av (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester (1,12 g, 2,27 mmol) i DCM (5 ml) ble det tilsatt TFA (5 ml). Etter omrøring i 3 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensed ved silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 10 % MeOH i DCM) for å gi (S)-2-((S)-1-karboksy-etyl-amino)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester. MS: m/z (MH⁺) 438; HPLC-retensjonstid 0,73 min (HPLC-forhold C).

Trinn 2: Til en suspensjon av (S)-2-((S)-1-karboksy-etyl-amino)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester (600 mg, 1,37 mmol) i DCM (7 ml) og mettet vandig NaHCO₃-løsning (2 ml) ble det tilsatt trifosgen (407 mg, 1,37 mmol). Etter kraftig omrøring i 0,5 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc og omrørt i ytterligere 0,5 time inntil generering av gass ble fullført. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltløsning og konsentrert. Dette ble oppløst i DCM (7 ml) og metansulfonamid (195 mg, 2,06 mmol) ble tilsatt. Etter omrøring ved rt i 1 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc og vasket med saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄, konsentrert og renset ved silikagelkolonnekromatografi (elueringsmiddel: 10 % MeOH i DCM) for å gi (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-2-metansulfonylamino-1-metyl-2-okso-etyl-amino)-propionsyrebenzylester.

MS: *m/z* (MH⁺) 515; HPLC-retensjonstid 1,58 min (HPLC-forhold A).

Trinn 3: Dette ble oppløst i EtOAc. 5 % Pd-C (146 mg) ble tilsatt og hydrogenert med H₂-ballong ved rt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celittmatten og filtratet ble konsentrert. Det resulterende faststoffet ble omkrystallisert fra MeOH for å gi (S)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-2-((S)-2-metansulfonylamino-1-metyl-2-okso-etyl-amino)-propionsyre. MS: *m/z* (MH⁺) 425; HPLC-retensjonstid 1,14 min (HPLC-forhold A).

Mellomprodukt 12-2: (S)-2-((S)-1-tert-butoksykarbonyl-etyl-amino)-3-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-propionsyrebenzylester

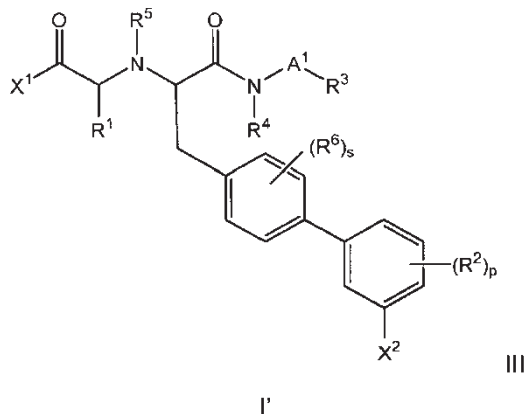


Mellomprodukt 12-2 ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende prosedyre som mellomprodukt 1 og mellomprodukt 2 med egnet reagens. MS: *m/z* (MH⁺) 494; HPLC-retensjonstid 1,50 min (HPLC-forhold C).

Det kan observeres at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige som hemmere av nøytral endopeptidase (EC 3.4. 24.11)-aktivitet og derfor er nyttige i behandlingen av sykdommer og tilstander forbundet med nøytral endopeptidase (EC 3.24.11)-aktivitet, slik som sykdommene offentliggjort i dette dokumentet.

PATENTKRAV

1. Forbindelse av formelen (III):



5

der:

X^1 er OH, $-O-C_{1-7}$ -alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ -alkyl eller $-NHS(O)_2$ -benzyl, der R^a og R^b for hver forekomst er uavhengig H eller C_{1-7} -alkyl;

10 R^1 er C_{1-6} -alkyl eller C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl, der alkyl eventuelt er substituert med benzyloksy, hydroksy eller C_{1-6} -alkoksy;

for hver forekomst, R^2 er uavhengig C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, halo, C_{1-6} -alkyl, cyano eller trifluormetyl;

R^4 og R^5 er uavhengig H eller C_{1-6} -alkyl;

15 A^1 er en binding eller C_{1-3} -alkylenkjede;

R^3 er et 5- eller 6-leddet heteroaryl, C_{6-10} -aryl eller C_{3-7} -sykloalkyl, der hvert heteroaryl, aryl eller sykloalkyl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra gruppen som består av C_{1-6} -alkyl, halo, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, CO_2H og CO_2C_{1-6} -alkyl;

20 R^6 for hver forekomst er uavhengig halo, hydroksy, C_{1-7} -alkoksy, halo, C_{1-7} -alkyl eller halo- C_{1-7} -alkyl; eller

R^4 , A^1-R^3 , sammen med nitrogenet som R^4 og A^1-R^3 er bundet til, danner et 4- til 7-leddet heterosyklyl eller et 5- til 6-leddet heteroaryl, der hver av disse eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra gruppen som består av

25 C_{1-6} -alkyl, halo, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, CO_2H og CO_2C_{1-6} -alkyl; og m er 0 eller et heltall fra 1 til 5;

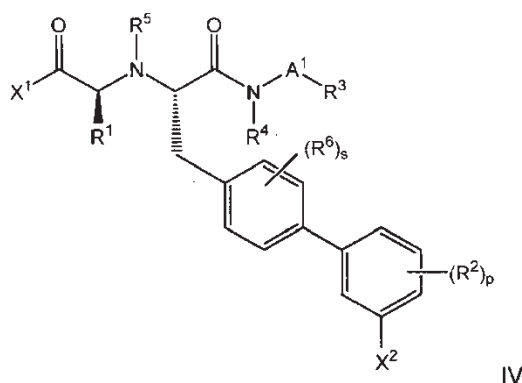
s er 0 eller et heltall fra 1 til 4;

X^2 er halo; og

p er 0 eller et heltall fra 1 til 4; eller

30 et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 med formel IV:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, der

X¹ representerer OH eller O-C₁₋₆-alkyl;

10 R¹ er C₁₋₆-alkyl;

R² for hver forekomst er uavhengig C₁₋₆-alkoksy, hydroksy, halo, C₁₋₆-alkyl, cyano eller trifluormetyl;

R⁴ og R⁵ er uavhengig H eller C₁₋₆-alkyl;

A¹ er en binding eller C₁₋₃-alkylenkjede;

15 R³ er et 5- eller 6-leddet heteroaryl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen som består av C₁₋₆-alkyl, halo, haloC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, hydroksy, CO₂H og CO₂C₁₋₆-alkyl;

R⁶ for hver forekomst er uavhengig halo, hydroksy, C₁₋₇-alkoksy, halo, C₁₋₇-alkyl eller halo-C₁₋₇-alkyl;

20 m er 0 eller et heltall fra 1 til 5;

s er 0 eller et heltall fra 1 til 4;

X² er halo; og

p er 0 eller et heltall fra 1 til 4; eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

4. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, der

A¹ er en binding eller CH₂; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, der

30 R¹ er metyl eller etyl, R⁵ og R⁴ er H; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, der R^3 er et 5-leddet ringheteroaryl valgt fra gruppen som består av oksazol, pyrrol, pyrazol, isoksazol, triazol, tetrazol, oksadiazol, tiazol, isotiazol, tiofen, imidazol og tiadiazol; hver av disse eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} -alkyl, halo, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, hydroksy, CO_2H og CO_2C_{1-6} -alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
7. Forbindelsene ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, der R^3 er tetrazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
8. Forbindelsene ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, der X^2 er Cl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
9. Forbindelsen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene valgt fra:
 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyreetyler;
 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etoksy]-propionsyreetyler;
 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyre;
 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(3-hydroksy-isoksazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyre;
 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-propionsyre; og
 (S)-2-[(S)-2-(3'-klor-bifenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl)-etylamin]-3-metoksy-propionsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
10. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.
11. Kombinasjon omfattende: en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og én eller flere terapeutisk aktive midler valgt fra en HMG-Co-A-reduktaseinhibitor, en angiotensinreseptorblokker,

angiotensinomdannende enzyminhibitor, en kalsiumkanalblokker, en endotelinantagonist, en renininhibitor, et diuretikum, en ApoA-I-etterligner, et antidiabetikum, et fedmereduserende middel, en aldosteronreseptorblokker, en endotelinreseptorblokker, aldosteronsyntaseinhibitorer, en CETP-inhibitor og en fofodiesterase-type 5-(PDE5)-inhibitor.

12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som et medikament.

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av en forstyrrelse eller sykdom forbundet med nøytral endopeptidase EC. 3.4.- 24.11-aktivitet hos et individ med behov for slik behandling.

14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av en forstyrrelse eller sykdom valgt fra hypertensjon, motstandsdyktig hypertensjon, pulmonær hypertensjon, pulmonær arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikulær hypertrofi, angina, nyresvikt, diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, skleroderma, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renovaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og nyresykdom i sluttstadiet (ESRD), endotel dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer (AF), hjertefibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt, syklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme, hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, svangerskapsforgiftning, endometriose og reproduktive forstyrrelser, astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive forstyrrelser, depresjon, psykotisk tilstand, demens, geriatrisk forvirring, fedme, gastrointestinale forstyrrelser, sårheling, septisk sjokk, magesyreutskillelsesdysfunksjon, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, diabeteskomplikasjoner og aterosklerose, mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.